



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

AS MANIFESTAÇÕES ORAIS DO VIRUS DA HEPATITE C

Trabalho submetido por
Camille Marc Jean Houël
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

AS MANIFESTAÇÕES ORAIS DO VIRUS DA HEPATITE C

Trabalho submetido por
Camille Marc Jean Houël
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Jorge Celso Dias Correia da Fonseca

outubro de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Jorge Celso Dias Correia da Fonseca pela ajuda indispensável na elaboração deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e seus docentes e funcionários pela riqueza e qualidade do seu ensino e que fazem um grande esforço para oferecer aos seus alunos uma formação atualizada e para me permitirem assimilar os valores éticos que espero vir a seguir na minha futura vida profissional.

À toi Maman, merci pour tout. Tu es un véritable exemple de robustesse, de tendresse et de persévérance. Merci pour tout ton amour. Je t'aime fort.

À ma grand-mère chérie, ma petite Mamounette, merci pour tout ton amour.

À ma marraine Anne-Simonne Dufief ainsi qu'à mon parrain Marc Valli pour leur affection et leur soutien ainsi qu'à ma famille de coeur, Pierre, Robert, Jaqueline, Gérard et Marie-Cristine. Merci d'avoir toujours été présent et à l'écoute.

À toi mon petit Roro, et parceque... rien n'est jamais facile ! Voila une nouvelle aventure de plus à mettre dans notre beau palmarès! Nous sommes allés loin ensemble et je sais que nous irons encore bien plus loin ! Merci frère !!

Para ti Sara, minha estrela da sorte, obrigado por fazeres erupção na minha vida, sem ti nada teria sido possível ! Tornaste-te um pilar indispensável da minha vida. Obrigado!

A Minha parceira de Box Ana, obrigado para o teu suporte, tua bondade e tua amizade.

À ces messieurs, Thom, Nico, Pat, Phil, Dam, Chacha, Marc et Clem ainsi qu'à ces dames Juliette, Maud, Sarah et Anne-b, merci pour toutes ces années de complicité et tous ces bons moments passés ensembles.

À mes amis de toujours Xav, Constant, Hugo et Lucas !

Resumo:

Descoberto em 1989, o Vírus da Hepatite C, designado mundialmente pela designação inglesa hepatitis C virus (HCV), ocupou desde então um lugar muito importante na hepato-gastroenterologia. O HCV é uma doença inflamatória do fígado, que pode levar a uma doença hepática aguda ou mesmo crónica. A sua gravidade varia entre uma forma leve, que dura apenas algumas semanas, e uma doença grave que pode persistir por toda a vida.

A sua infecção crónica acompanha-se de um grande número de doenças extra-hepáticas. Muitos destes são apenas casos relatados ou não são apoiados por provas suficientes. Outros, por outro lado, parecem estar claramente associados ao HCV, embora nem todos os mecanismos fisiopatológicos sejam compreendidos.

Esta dissertação define o que é o HCV, como suas fases de desenvolvimento, seus modos de transmissão, replicação e sua prevalência a nível mundial. Além disso, seu comportamento clínico, que envolve muitas manifestações na cavidade oral, como o líquen plano, a síndrome de Sjögren e o cancro oral, será abordado, seguido de regras de higiene e assépsia necessárias na prática quotidiana em medicina dentária devido aos riscos de exposição ao sangue a que estão sujeitos os médicos dentistas, os assistentes dentários e doentes.

Palavras-chave: Vírus da hepatite C; manifestações orais; saúde oral; fatores de risco

Abstract:

Discovered in 1989, the Hepatitis C Virus, known worldwide as the English hepatitis C virus (HCV), has since then occupied a very important place in hepatogastroenterology. HCV is an inflammatory liver disease that can lead to acute or even chronic liver disease. Its severity ranges from a mild form, which lasts only a few weeks, to a severe disease that can persist for a lifetime.

Its chronic infection is accompanied by a large number of extrahepatic diseases. Many of these are only reported cases or are not supported by sufficient evidence. Others, on the other hand, appear to be clearly associated with HCV, although not all pathophysiological mechanisms are understood.

This dissertation defines what the HCV is, as its development stages, its modes of transmission, replication and its prevalence worldwide. In addition, its clinical behaviour, which involves many manifestations in the oral cavity, such as lichen planus, Sjögren's syndrome and oral cancer, will be addressed, followed by the necessary hygiene and asepsis rules in daily dental practice due to the risks of exposure to blood to which dentists, dental practitioners and patients are subjected.

Keywords: Hepatitis C virus; oral manifestations; oral health; risk factors

Résumé:

Découvert en 1989, le virus de l'hépatite C, connu dans le monde entier sous le nom anglais de « Hepatitis C virus » (HCV), occupe depuis lors une place très importante en hépato-gastroentérologie. Le HCV est une maladie inflammatoire du foie qui peut entraîner une hépatopathie aiguë ou même chronique. Sa gravité varie d'une forme légère, qui ne dure que quelques semaines, à une maladie grave qui peut durer toute la vie.

Son infection chronique s'accompagne d'un grand nombre de maladies extra-hépatiques. Nombre d'entre elles ne sont que des cas signalés ou ne sont pas étayés par des preuves suffisantes. D'autres, par contre, semblent être clairement associées au HCV, même si tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore compris.

Cette thèse définit ce qu'est le HCV, ses modes de transmission, sa réplication et sa prévalence dans le monde. Son évolution clinique est responsable de nombreuses manifestations dans la cavité buccale. Le lichen plan, le syndrome de Sjögren et le cancer de la bouche, seront abordés, ainsi que les règles d'hygiène et d'asepsie, nécessaires dans la pratique dentaire quotidienne en raison des risques d'exposition au sang auxquels les dentistes, praticiens et patients sont soumis.

Mots-clés: Virus de l'hépatite C; manifestations orales; santé bucco-dentaire; facteurs de risque

Índice geral

Resumo:	1
Abstract:.....	3
Résumé:	5
Índice geral	7
Índice de figuras	9
Índice de tabelas	11
Abreviaturas.....	13
Introdução.....	15
Desenvolvimento	17
I. I. Hepatite C.....	17
I.1 Características virológicas.....	17
I.1.1 Classificação taxonómica	17
I.1.2 Estrutura do HCV	17
I.1.3 O genoma do HCV	18
I.1.4 Proteínas HCV	21
I.2 Ciclo de Vida	24
I.3 Epidemiologia e história natural.....	26
I.4 Hepatite aguda C	31
I.5 Hepatite crónica C	33
I.6 Manifestações extra-hépatas	35
II. II. Manifestações Oraís da Hepatite C.....	37
II.1 Xerostomia.....	37
II.2 Cárie dentária.....	38
II.3 Doença periodontal.....	39
II.4 Líquen Plano	40
II.5 Cancro Oral.....	48
II.6 Síndrome de Gougerot-Sjögren	52
III. III. Prevenção e higiene em consultórios de medicina dentária.....	59

III.1	Higiene.....	59
III.2	Desinfecção e esterilização.....	61
III.2.1	Pré-desinfecção	62
III.2.2	Enxaguamento, limpeza e secagem.....	63
III.2.3	Lubrificação.....	63
III.2.4	Condicionamento.....	64
III.2.5	Esterilização.....	64
III.2.6	Armazamento.....	64
III.3	Prevenção de acidentes de exposição ao sangue (AES).....	64
IV.	IV. Conclusão	67
V.	V. Bibliografia	69

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura da partícula do vírus da hepatite C. (Sharma, 2010).....	18
Figura 2 - Classificação do vírus da hepatite C (HCV) em 7 genótipos principais e um grande número de subtipos. (Bukh, 2016).....	19
Figura 3 - Representação esquemática do genoma viral da hepatite C. (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019).....	21
Figura 4 - Ciclo de vida do vírus da hepatite C (HVC). (Zambon, L.S.Z., 2015).....	25
Figura 5 - Países responsáveis por 80% do total de infeções viraémicas pelo HCV. (Blach e al., 2017).....	27
Figura 6 - Diagrama mostrando os 7 principais fatores de transmissão da hepatite C. (Tamilselvan, 2016).....	29
Figura 7 - Distribuição geográfica dos casos notificados de hepatite C em Portugal por administração regional de saúde, 2015-2016 (Gaspar e al., 2017).....	30
Figura 8 - Custo anual do acompanhamento de doentes infetados pelo HCV em Portugal. Excluíram-se os doentes em terapêutica antivírica no ano em análise. (Anjo e al., 2014).....	31
Figura 9 - Esquema da evolução natural da infeção pelo HCV (Ghany & Jake Liang, 2016).....	34
Figura 10 - Aparência atrofica da mucosa dorsal da língua devido à infeção por LP (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).	41
Figura 11 - Infeção por líquen plano oral causando queratose reticular, atrofia e úlcera bilateral da mucosa oral (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).....	42
Figura 12 - Escamação das gengivas com queratócito e atrofia (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).	42
Figure 13 - Carcinoma espinocelular localizado na borda inferior direito da língua. (Dental Tribune Internationa, 2018)	50
Figura 14 - Xerostomia na síndrome de Sjögren (Pelechas e al., 2019).....	54
Figura 15 - Desinfeção dos mãos por fricção com préparações alcoólicas.	60
Figura 16 - Desinfeção cirúrgica dos mãos por fricção hidro alcoólica.....	61
Figura 17 - (<i>Adaptado do do Ministère de la santé et du sport, 2009</i>)	62

Índice de tabelas

Tabela 1 - Dados demográficos de pacientes com LPO e do grupo controle (Gerayli et al., 2015).....	44
Tabela 2 - Tipos e locais das lesões nos pacientes com LPO (Gerayli et al., 2015).	45
Tabela 3 - Dados demográficos, de hábitos e laboratoriais de pacientes com LPO e pacientes controle (Manomaivat et al., 2018).....	46
Tabela 4 - Características clínicas das lesões do LPO (Manomaivat et al., 2018).....	47
Tabela 5 - Estimativa de novos casos e óbitos associados à cavidade oral e câncer faríngeo (Siegel et al., 2019).	49
Tabela 6 - Incidência dos cancros orofaríngeos e não ofaríngeos em pacientes infectados por HCV (Adaptado de Mahale e al., 2016).....	51
Tabela 7 - Variações no tempo de ruptura da película lacrimal em pacientes infectados pelo HCV (Iqbal e al., 2018).	56
Tabela 8 - Principais características do envolvimento do SGS em pacientes de acordo com a presença ou ausência de IGG anti-HCV no soro (Pilar Brito-Zerón et al., 2015).	57

Abreviaturas

AA- aminoácidos
AAD- antivirais de acção directa
AES- Prevenção de acidentes de exposição ao sangue
ALP- fosfatase alcalina
ALT- alanina aminotransferase
AST- aspartato aminotransferase
AVC- acidente vascular cerebral
CD81- cluster de diferenciação 81
CHC- carcinoma hepatocelular
CIRC- Centro Internacional de Investigação sobre o Cancro
CMIA- teste de imunoensaio por micropartículas quimioluminescentes
E1- proteína estrutural 1
E2- proteína estrutural 2
EBV- vírus Epstein-Barr
ER- retículo endoplasmático
F0/1- fibrose hepática mínima
F3/4- fibrose hepática grave
GI- trato gastrointestinal
HBP- punção-biópsia hepática
HCV - vírus da hepatite C
HIV- vírus da imunodeficiência humana
HPV- papilomavírus humano
HSV- vírus do herpes humano
HTLV-1- vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
HVR1- região hipervariável 1
HVR2- região hipervariável 2
IGG- imunoglobulina G
IL- interleucina
IRES- Local de entrada do ribossomo interno
LDLR- receptor de proteínas de baixa densidade
MC- crioglobulinemia mista
NS4B- proteína não estrutural 4B

LP- líquen plano
LPO- líquen plano oral
OMS- Organização Mundial de Saúde
OSCC- carcinoma de células escamosas oral
PCR- reação em cadeia da polimerase
PKR- Proteína quinase R
RNA- ácido ribonucleico
SR-B1 - receptor scavenger B1
SGS- síndrome de Gougerot-Sjögren
TCD8+- linfócitos T citotóxicos
TNF- α - fator de necrose tumoral
UV- radiação ultravioleta
VHB – vírus da hepatite B

Introdução

O vírus da hepatite C, foi identificado em 1989 pelo cientista britânico Michael Houghton. Este, vírus integrante da família dos *Flaviridae*, apresenta-se como uma das doenças infecto-contagiosas com mais prevalência a nível mundial, com uma estimativa de 3% de pessoas atingidas (Simmonds e al., 2017).

De caráter assintomático e de diagnóstico predominantemente tardio, esta é uma patologia que não só apresenta manifestações hepáticas como, também, manifestações extra-hepáticas, nomeadamente manifestações orais: líquen plano, lesões aftosas, síndrome de Sjögren e cancro oral (Bukh, 2016; Ghany & Jake Liang, 2016).

A associação entre a hepatite C e a sua influência no aparecimento das mais variadas patologias orais tem sido alvo de vários estudos. Este trabalho tem como objetivo geral proceder à identificação e consequente descrição das possíveis manifestações orais da hepatite C, com o intuito de, não só compreender os mecanismos fisiopatológicos a elas associados como, também, demonstrar a importância das manifestações orais num diagnóstico precoce desta mesma doença infecto-contagiosa.

Esta monografia será elaborada com base na mais recente evidência científica, centrando a pesquisa, na sua maioria, em artigos publicados no período entre 2014 e 2019. Os motores de busca utilizados serão o PubMed, b-on e Cochrane Library.

Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: hepatite C, manifestações orais, líquen plano, lesões aftosas e síndrome de Sjögren.

Desta pesquisa resultou uma seleção de XX artigos. Na finalidade de contextualização histórica, artigos de datas anteriores foram também consultados.

Desenvolvimento

I. I. Hepatite C

I.1 Características virológicas

I.1.1 Classificação taxonómica

Classificado como parte da família *Flaviviridae*, o vírus da hepatite C (HCV) integra, também, um grupo especialmente criado para si e que reúne todas as suas estirpes: o Hepacivirus (Barouch-bentov e al., 2016).

Esta família inclui Flavivirus, responsável por febre amarela, dengue ou vírus da encefalite japonesa e Pestivirus, responsável, por seu lado, por doenças animais e vírus da hepatite G (VBG) (Simmonds e al., 2017). Todos os vírus pertencentes a esta família são pequenos vírus envelopados com um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia única de polaridade positiva (Nkontchou e al., 2011).

A literatura atual identifica 6 genótipos, sendo que, em Portugal, os mais frequentes são os genótipos 1, 2, 3 e 4. No entanto, atualmente, a vacina contra o HCV encontra-se ainda indisponível (Echeverría e al., 2015; Sharma, 2010).

I.1.2 Estrutura do HCV

De difícil visualização em microscopia eletrónica, o HCV é um vírus de pequeno envelope com diâmetro entre os 55 a 65 nm. O seu genoma viral caracteriza-se por uma molécula de RNA de cadeia única, de polaridade positiva (aproximadamente 9.400 nucleotídeos), contida em um capsídeo proteico que, por sua vez, está cercado por um envelope lipídico de origem celular no qual duas glicoproteínas de envelope viral, E1 e E2, são ancoradas (Simmonds e al., 2017).

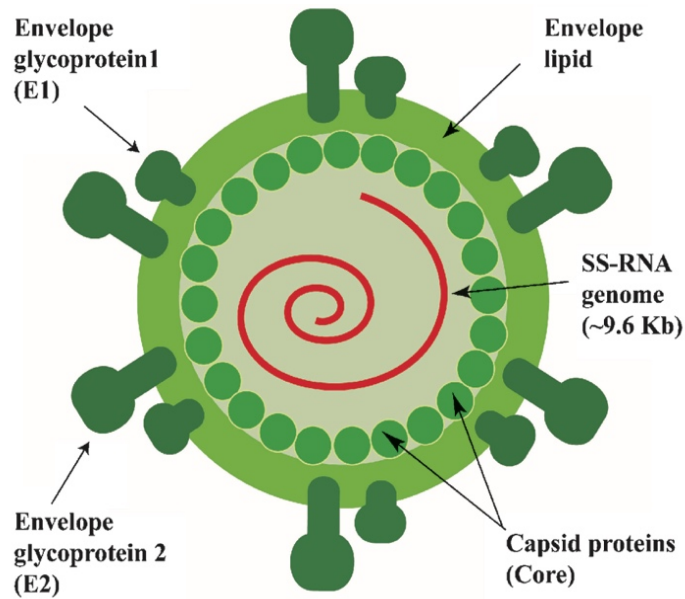


Figura 1 - Estrutura da partícula do vírus da hepatite C. (Sharma, 2010)

A proteína nuclear do HCV interage com o RNA genômico viral para formar a nucleocápside. Duas glicoproteínas de envelope associadas à membrana, E1 e E2, estão incluídas em um envelope lipídico que é derivado do hospedeiro (Sharma, 2010).

I.1.3 O genoma do HCV

A organização do genoma HCV é idêntica à dos genomas Flavivirus e Pestivirus, os outros dois gêneros da família *Flaviviridae* (Barouch-bentov e al., 2016).

A variabilidade genética do vírus da hepatite C é significativa. Os genótipos do vírus C são distinguidos de acordo com o grau de sequência homológica entre os diferentes isolados. Estes genótipos diferem uns dos outros em 30 a 33% da sua sequência. Por outro lado, cada uma dessas variantes apresenta entre elas diferenças de 20-25% e são chamadas subtipos. Pelo menos 6 tipos e 72 subtipos foram identificados até à data. A sua prevalência depende da região geográfica estudada: por exemplo, os tipos 1, 2 e 3 representam a maioria das infecções pelo vírus da hepatite C no Japão, Europa Ocidental e América do Norte. Outros tipos mais raros são localizados numa região geográfica específica: o tipo 4 foi identificado com alta prevalência na África Central e do Norte e

no Oriente Médio, o tipo 5 é limitado principalmente às populações da África do Sul, o tipo 6 no Sudeste Asiático (Chayama & Hayes, 2011; Olmedo e al., 2019).



Figura 2 - Classificação do vírus da hepatite C (HCV) em 7 genótipos principais e um grande número de subtipos. (Bukh, 2016)

A árvore é baseada na análise filogenética das sequências de leitura aberta (nucleotídeo). A prevalência global e a distribuição são indicadas para cada genótipo principal. (Bukh, 2016).

O genoma do HCV é uma molécula de RNA positivo de cadeia única de 9,6 kb, que depois da entrada do virião na célula será reconhecida como um RNA mensageiro e traduzida pela maquinaria celular do hospedeiro para formar uma poliproteína precursora de cerca de 3.000 aminoácidos (AA) (Echeverría e al., 2015).

A poliproteína é submetida à ação de enzimas celulares e virais na membrana do retículo endoplasmático (ER), resultando na produção de 10 proteínas virais divididas em estruturais e não-estruturais (Bukh, 2016; Sharma, 2010).

O genoma do HCV é dividido em três regiões distintas:

- A região de 5', não codificante (Sharma, 2010), formada por cerca de 341 nucleótidos e contendo um "Local de entrada do ribossomo interno" (ou IRES) que permite o início da tradução (Echeverría e al., 2015),
- Segue-se a codificação da região genômica para proteínas estruturais e não-estruturais (Echeverría e al., 2015; Gong & Cun, 2019). Enumeram-se três proteínas estruturais: proteínas capsid C, bem como glicoproteínas de envelope, E1 e E2, componentes estruturais do virião e necessários para a entrada na célula hospedeira (Sharma, 2010). Por outro lado, existem sete proteínas não estruturais: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (Echeverría e al., 2015; Pol & Lagaye, 2019; Sharma, 2010).
- A região 3', também não codificante, é composta por cerca de 200 nucleotídeos que desempenham um papel na replicação do RNA (Echeverría e al., 2015; Sharma, 2010).

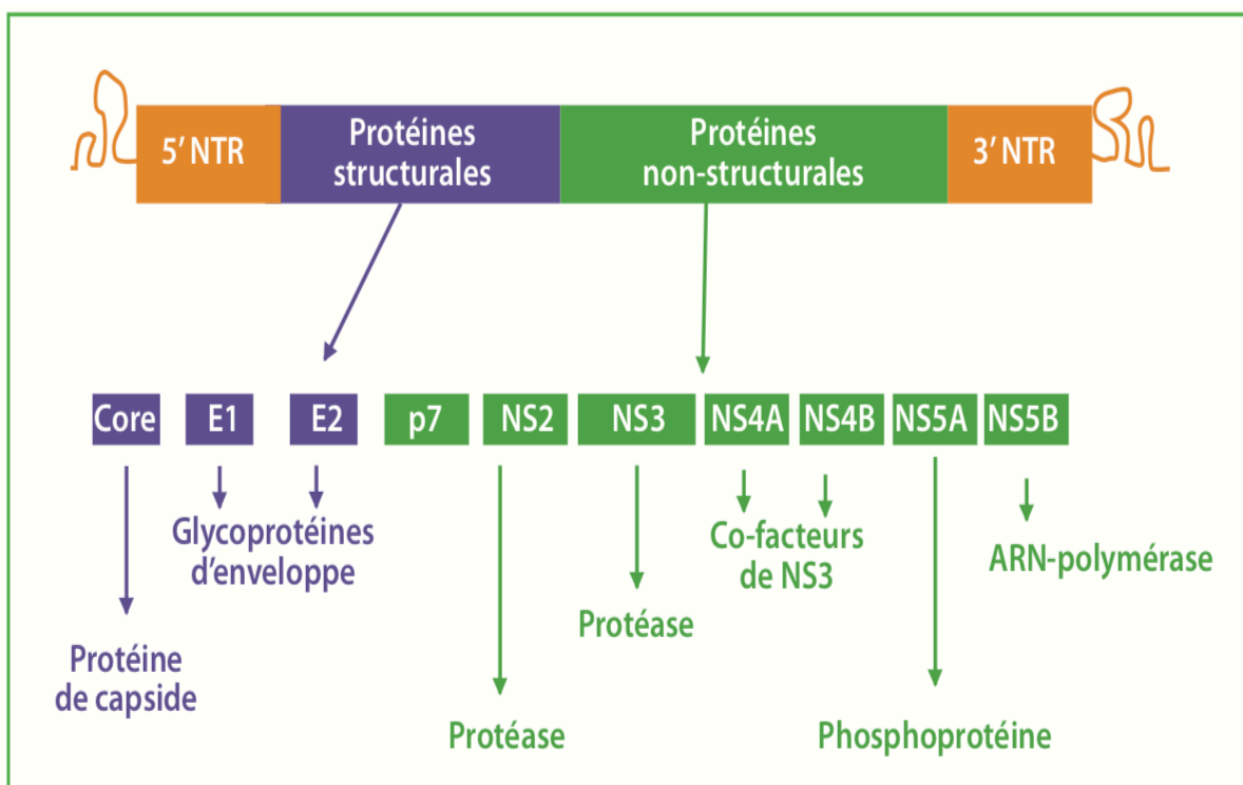


Figura 3 - Representação esquemática do genoma viral da hepatite C. (Le Guillou-Guillemette & Apaire-Marchais, 2019)

I.1.4 Proteínas HCV

I.1.4.1 As proteínas estruturais

A proteína capsid é uma fosfoproteína altamente básica, de 21 kDa, com regiões altamente hidrofóbicas. É produzida pela clivagem da extremidade N-terminal da poliproteína viral no aminoácido 191, sob a ação de proteases celulares. A sua localização é citoplasmática e aparenta estar associada a gotículas de lipídios (Boyer, Dreneau, & Burlaud-gaillard, 2019; Echeverría e al., 2015; Bukh, 2016).

Esta, também conhecida como proteína C ou protein core, tem como papel principal permitir a formação da nucleocápside e a maturação adequada de futuros virions. Por outro lado, é, também, responsável por uma série de interações com as funções da célula hospedeira, como a transcrição génica, o metabolismo lipídico, a apoptose e a expressão de sinais celulares (Gawlik e Gallay, 2014).

As glicoproteínas E1 e E2 são proteínas de membrana e os principais componentes do envelope viral (Sharma, 2010). Estão envolvidas no reconhecimento celular, na interação de partículas virais com moléculas receptoras e na penetração do vírus na célula, ligando-se aos receptores celulares e induzindo a fusão do envelope viral com as membranas da célula hospedeira. Desempenham, ainda, um papel após a internalização, no despir das partículas envelopadas e na montagem dos viriões (Gawlik & Galloway, 2014; Sharma, 2010).

A glicoproteína E2 apresenta, adicionalmente, a capacidade de se ligar a uma alça extracelular de CD81, uma proteína na membrana celular da superfamília da tetraspanina. Esta interacção permite ao vírus entrar nos hepatócitos. Além disso, a literatura demonstra que a proteína E2 pode interferir na função da proteína PKR, uma proteína quinase associada ao RNA de cadeia dupla, induzível pelo sistema interferon tipo I. Este último é um mecanismo de ação viral que permite o mesmo escapar às defesas do hospedeiro (Boyer, Dreneau, & Burlaud-gaillard, 2019)

A proteína E2 é, portanto, o alvo preferido da resposta imune. Três regiões hipervariáveis (RVH) foram identificadas na sequência E2: a região HVR1, na parte terminal N, consiste em 27 AA, a região HVR2 consiste em 9 AA e mais recentemente a região HVR3, entre as regiões HVR1 e HVR2, consiste em 35 AA (Bukh, 2016). Esta última é menos variável que as outras duas. Do ponto de vista conformacional, a região HVR1 é altamente conservada, o que é consistente com seu papel como um alvo da resposta imune e na ligação do vírus à célula (Sharma, 2010).

I.1.4.2 Proteínas não estruturais :

As proteínas não estruturais desempenham um papel importante na replicação do vírus da hepatite C (Chigbu, Loonawat, Sehgal, Patel, & Jain, 2019).

A proteína p7 é uma proteína intrínseca da membrana que está envolvida na morfogénese e secreção da partícula viral (Bukh, 2016; Sharma, 2010). Estas funções ainda não estão claramente descritas na literatura actual, porém, aparentam ser essenciais

para a montagem de partículas virais e a libertação de viriões (Boyer e al., 2019; Gawlik & Gallay, 2014).

A proteína NS2 é uma proteína transmembrana, de 23 kDa, inserida na membrana do retículo endoplasmático. Esta proteína forma-se com o domínio N-terminal da proteína NS3, uma metalo-protease dependente de zinco (NS2-3 protease), responsável pela clivagem autocatalítica da junção NS2/NS3. A proteína NS2 está envolvida na formação de partículas virais infecciosas pelos resíduos de aminoácidos que vai deixar (Echeverría e al., 2015; Sharma, 2010).

A proteína NS3 é uma proteína multifuncional, de 70 KDa (Moradpour & Penin, 2013). Na região C-terminal, possui RNAs helicase e nucleosídeos trifosfato denominados NTPase (Chigbu e al., 2019). Esses RNAs heliacase são essenciais para a replicação do RNA viral, desempenhando, ainda, um papel fundamental na montagem da proteína viral (Moradpour & Penin, 2013). Na sua região N-terminal, a NS3 contém proteases serinas NS, permitindo a ligação NS3/NS4A responsável por muitas clivagens enzimáticas (Bukh, 2016; Vieyres, Dubuisson, Pietschmann, & Infection, 2014).

A proteína NS4A é uma proteína transmembrana, com um peso molecular de 8KDa. Actua como co-factor da proteína NS3 e ancora-a à membrana do ER. (Barouch-bentov e al., 2016)

A proteína NS4B é uma proteína hidrofóbica de 260 aminoácidos, com um peso molecular de 27KDa. No entanto, a evidência científica até agora apresentada, não apresenta uma explicação clara relativamente ao seu papel na replicação viral. Sabe-se, porém, que é responsável pela formação de complexos de membrana que suportam a replicação viral chamada "complexos de replicação". A sua formação depende de certos resíduos localizados na parte C-terminal da proteína NS4B (Sharma, 2010).

A proteína NS5A é uma proteína que permite a ligação do RNA viral e com elevada afinidade, que também inibe a proteína kinase PKR e que está envolvida na replicação do RNA do HCV. (Bukh, 2016).

A proteína NS5B é uma proteína que atua como RNA-dependente de RNA polimerase, essencial para replicação do genoma viral. Esta proteína, de 68KDa, está localizada perto de membranas perinucleares e está associada a várias proteínas não-estruturais (Gong & Cun, 2019)

I.2 Ciclo de Vida

A hepatite C tem um ciclo celular totalmente citoplasmático que diz respeito principalmente às células hepatocitárias. As fases iniciais do ciclo celular envolvem as proteínas de superfície do vírus e as moléculas de superfície celular envolvidas no complexo receptor. (Bartenschlager e al., 2010)

As glicoproteínas E1 e E2 localizadas na superfície celular desempenham um papel importante na entrada e fusão viral, com culminar na libertação do genoma no citoplasma celular (Vieyres e al., 2014).

A ligação da partícula viral ao seu alvo é, assim, iniciada pela interação de uma região hiper-variável (HVR1), localizada na extremidade N-terminal da glicoproteína do envelope E2, com uma ou mais moléculas de superfície celular (tal como os receptores de proteínas de baixa densidade LDLR). O E2 tem, portanto, um papel crucial nesta fase do ciclo celular (Gong & Cun, 2019; Li & Lo, 2015).

Outros receptores celulares tal como o scavenger classe B site 1 (SR-B1) e CD81 influenciam a entrada do vírus no citoplasma celular. (Li & Lo, 2015)

Em endossomas, um pH baixo desencadeia a fusão do envelope viral com as membranas endossômicas e a libertação de RNA genómico no citoplasma. Os fios de RNA com polaridade positiva serão, então, libertados, permitindo a síntese da proteína viral e a produção de novos RNAs genómicos que serão, posteriormente exocitados (Barouch-bentov e al., 2016; Li & Lo, 2015).

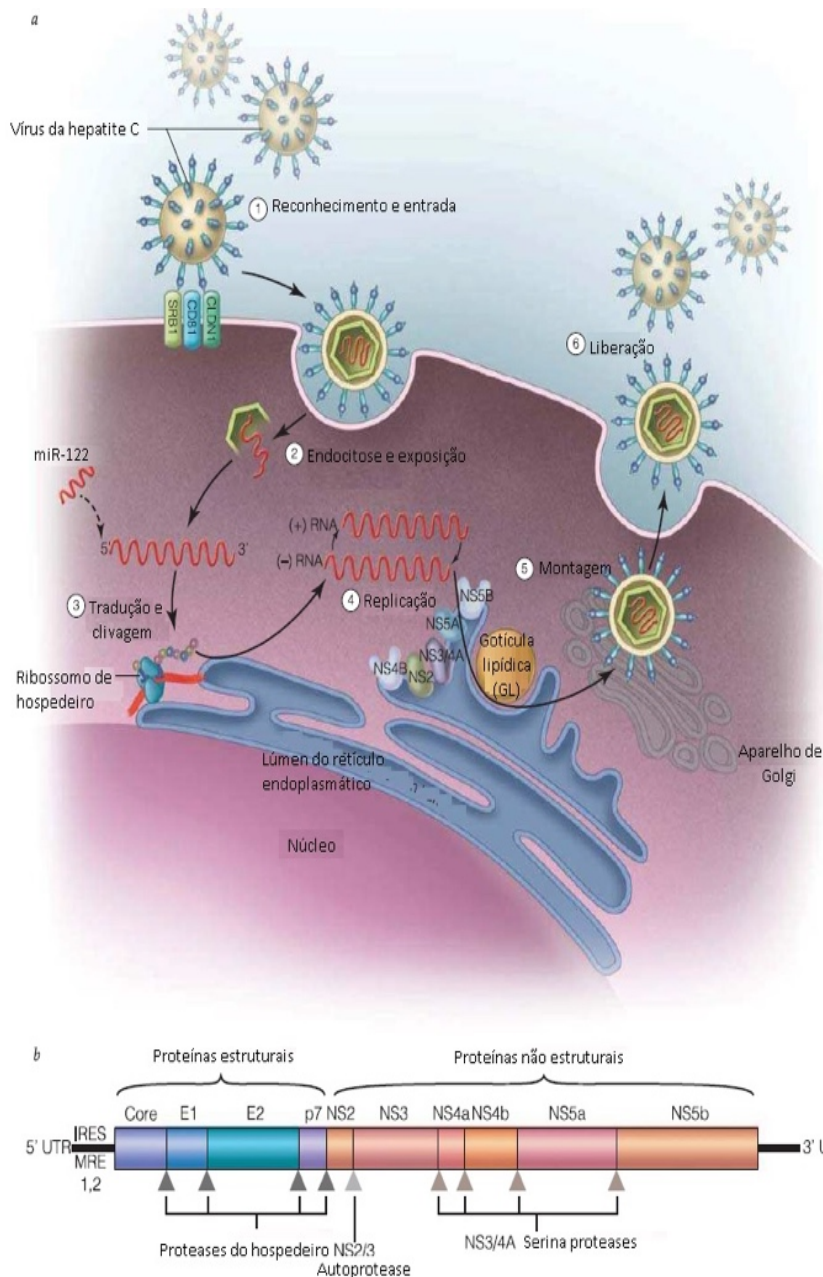


Figura 4 - Ciclo de vida do vírus da hepatite C (HVC). (Zambon, L.S.Z., 2015)

Ele inclui as seguintes etapas: (1) interação com uma série de receptores e internalização no hepatócito; (2) liberação do genoma viral no citoplasma; (3) translação e maturação da poliproteína; (4) replicação do RNA viral no complexo de replicação (teia membranosa); (5) formação e (6) secreção de novas partículas de vírus. (Zambon, L.S.Z., 2015).

I.3 Epidemiologia e história natural

Lembrete epidemiológico: a prevalência é uma medida do estado de saúde de uma população em um momento "t". Para uma determinada condição, ela é calculada pela relação entre a população total, e o número de casos de doentes presentes num determinado momento de uma população (Berkman, L. F., Kawachi, I., & Glymour, 2014).

A infecção pelo vírus da hepatite C é um grande problema de saúde pública. Estima-se que mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo têm evidências sorológicas de infecção pelo HCV, representando cerca de 3% da população mundial. Todos os anos, cerca de 700.000 pessoas morrem desta infecção, na maioria das vezes devido à sua progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular (cancro primário do fígado) d

De acordo com uma estimativa da OMS, registam-se 1,75 milhões de novas infecções pelo HCV em todo o mundo em 2015 (23,7 novas infecções pelo HCV por 100.000 habitantes).

No entanto, esta prevalência é variável em três áreas geográficas:

- Áreas de alta prevalência: Europa Oriental (3,1%), Ásia (2,8%), África (2,9%) e América do Sul (1,5%);
- Áreas de prevalência média: Estados Unidos (1,2%) e Europa Central (1,3%);
- Áreas de baixa prevalência: Europa Ocidental (0,9%).

(Petruzziello e al., 2016)

A progressão silenciosa da doença e a alta frequência de transição para a cronicidade, explicam a existência de um grande reservatório de indivíduos infectados (Aldir, I., Rodrigues, J., Bettencourt, J., & Melo, 2017; Blach e al., 2017).

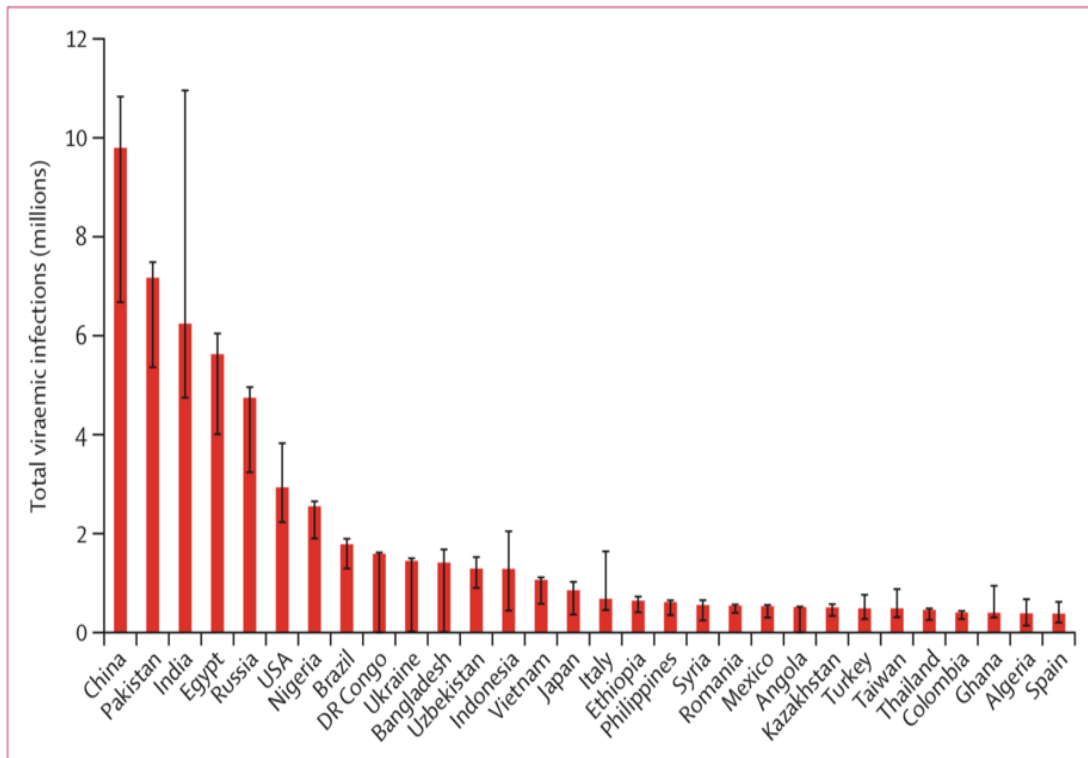


Figura 5 - Países responsáveis por 80% do total de infecções viraémicas pelo HCV. (Blach e al., 2017)

O modo de contaminação é principalmente parenteral. Os principais factores de risco são:

- transfusões ;
- Uso de drogas (intravenosas ou nasais) com compartilhamento de equipamentos de injeção;
- historial de tatuagens ou acupunctura;
- Um historial de cuidados hospitalares "pesados" (diálise, transplante, etc.);
- Pessoas expostas ao sangue;
- Ter um parente próximo que seja portador de AVC;
- Sexo exposto ao sangue (entre homens que fazem sexo com homens, especialmente se estiverem infectados com HIV ou fazendo profilaxia pré-exposição contra HIV);
- o uso de equipamentos médicos recicláveis com esterilização incompleta (principal modo de contaminação nos países do sul).

(Chigbu e al., 2019; Lee, Yang, Yang, Yang, Yuan, Italian, & Chen, 2014)

Em crianças, o HCV é mais frequentemente adquirido por transmissão perinatal. No entanto, uma vez que a probabilidade de transmissão vertical do HCV por portadores de ARN de HCV é estimada em 5-6%, a transmissão perinatal do HCV permanece relativamente ineficaz (Benova, Mohamoud, Calvert, & Abu-Raddad, 2014; El-Shabrawi & Alanani, 2013).

Actualmente, a evidência científica tem vindo a sugerir que a própria placenta poderia proteger contra a transmissão do HCV para o recém-nascido, aumentando a proporção de células natural killer e células $\gamma\delta$ -T na placenta, contribuindo assim para a erradicação do vírus. O risco de transmissão perinatal aumenta quando a taxa de ARN do HCV materno é alta e a co-infecção por HIV não é tratada, aumentando a taxa de transmissão em 2 a 3 vezes. Por outro lado, o risco de aquisição do HCV em crianças nascidas de mães que são negativas ao anticorpo HCV é insignificante (Hurtado e al., 2010 ; Indolfi e al., 2019 ; Sherief e al., 2019).

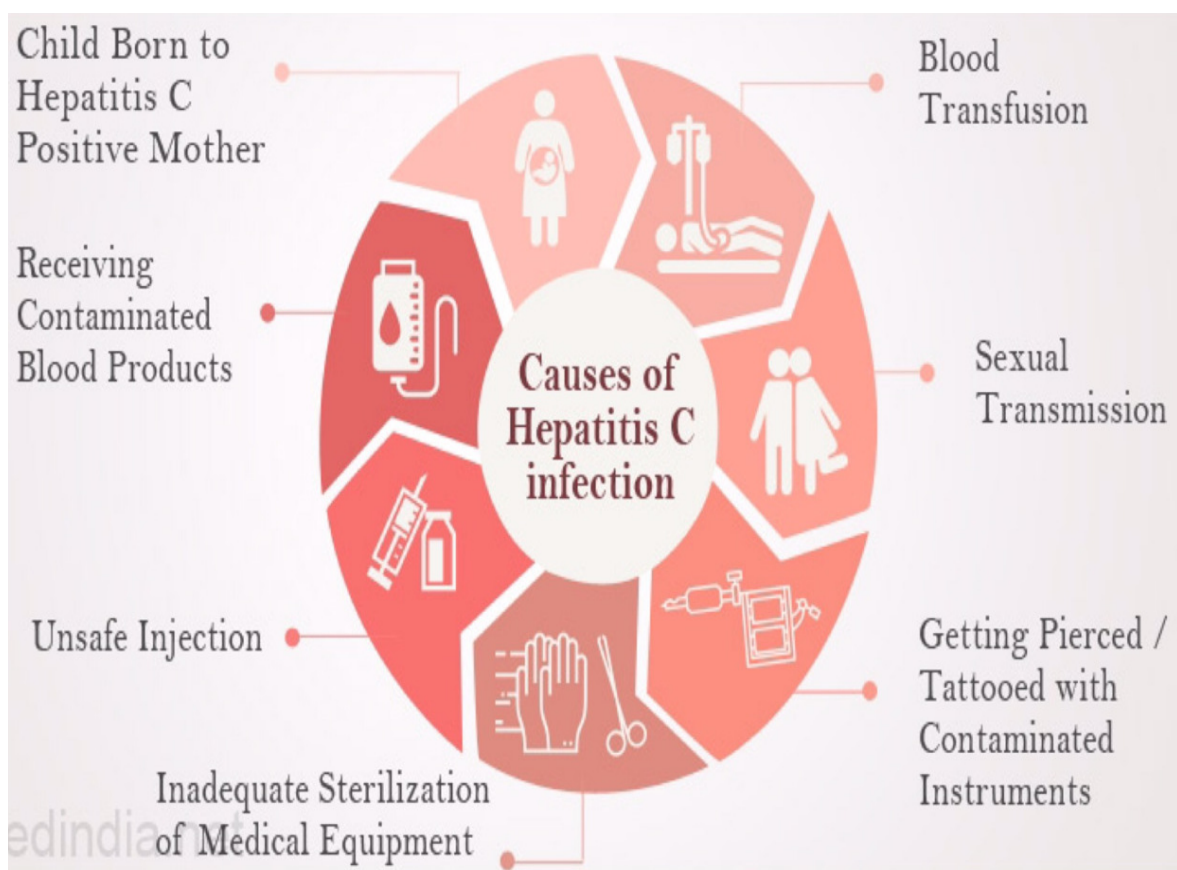


Figura 6 - Diagrama mostrando os 7 principais fatores de transmissão da hepatite C. (Tamilselvan, 2016)

Os dados bibliográficos disponíveis para Portugal mostram uma diminuição da taxa de incidência entre 1998 (6,9 novos casos / 100.000 habitantes) e 2010 (0,37 novos casos / 100.000 habitantes). A prevalência atual da hepatite C em Portugal é estimada em 1-1,5%. Estima-se, ainda, que existam entre 100.000 e 150.000 pessoas infectadas com o vírus, sendo apenas 30% delas diagnosticadas, um total aproximado de 37.500 pacientes (OMS., 2019).

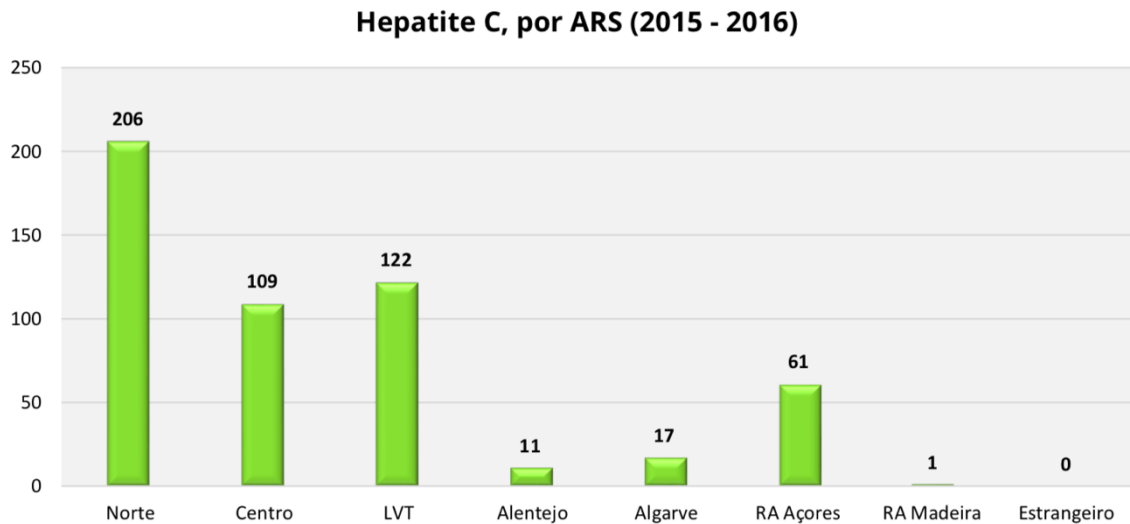


Figura 7 - Distribuição geográfica dos casos notificados de hepatite C em Portugal por administração regional de saúde, 2015-2016 (Gaspar e al., 2017)

Em Portugal, o número actual de mortes relacionadas com o HCV é cerca de 20% do número total de mortes por cirrose hepática e até 50% do número total de mortes por carcinoma hepatocelular celular, resultando numa taxa de mortalidade associada a ambas as doenças, estimada a 600 por ano. A taxa de mortalidade total atribuída ao HCV em Portugal está entre 600 e 984 por ano. O custo anual é estimado em 71 milhões de euros, 83% dos quais são atribuídos a complicações do HCV (cirrose hepática descompensada e carcinoma hepatocelular), bem como a transplantes hepáticos frequentemente

necessários para tratar estas complicações (Anjo e al., 2014 ; OMS., 2019 ; Aldir, I.,

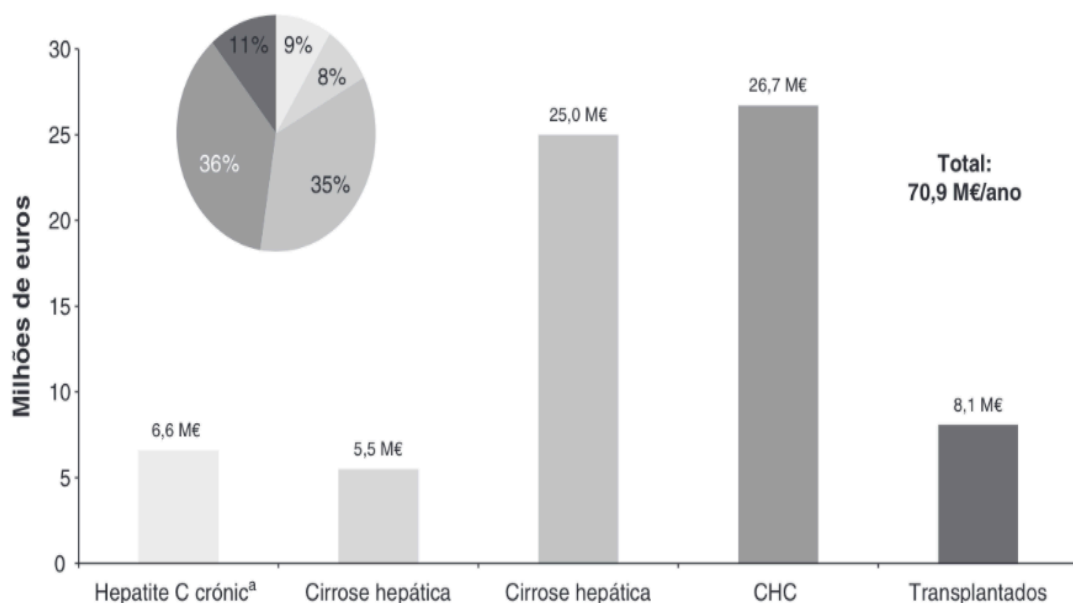


Figura 8 - Custo anual do acompanhamento de doentes infetados pelo HCV em Portugal. Excluíram-se os doentes em terapêutica antivírica no ano em análise. (Anjo e al., 2014)

Rodrigues, J., Bettencourt, J., & Melo, 2017).

I.4 Hepatite aguda C

A infecção aguda refere-se aos primeiros 6 meses após a exposição ao vírus da hepatite C. Pela sua assintomatologia na maioria dos casos (80%) e por ser icterício em apenas uma minoria dos casos (20%), o seu diagnóstico clínico é raramente feito. O tempo de incubação é geralmente de 8 semanas, mas pode variar de 2 a 26 semanas. (Arends, Leoni, & Salmon, 2019)

Quando sintomática, a hepatite aguda manifesta-se por astenia, anorexia, náuseas e dores no hipocôndrio direito (hepatocôndrio), por vezes muito acentuadas. Uma síndrome do tipo gripe pode preceder a icterícia, que é inconsistente e é acompanhada por urina escura e fezes descoloridas. Estes sintomas são semelhantes aos observados em outras hepatites virais e têm uma duração que, geralmente, varia de 2 a 12 semanas. A evolução clínica e biológica é, no entanto, na maioria dos casos, favorável em menos de 2 semanas. A hepatite aguda grave é excepcional. (Pardee, 2019)

O aparecimento do ARN viral é o primeiro marcador da infecção pelo vírus da hepatite C. Este ARN viral é detectável no soro por PCR (polymerase chain reaction) a partir da primeira semana após a contaminação. Os anticorpos anti-HCV são geralmente detectados 12 semanas depois. As transaminases aumentam antes do aparecimento dos sintomas e o seu pico é geralmente superior a 10 vezes o normal (Khuroo, 2019).

Em caso de cura espontânea (25 a 45% dos casos), as transaminases normalizam-se e o RNA viral torna-se indetectável; os anticorpos anti-HCV permanecem detectáveis por muitos anos (Ferraro, & StantsPainter, 2019).

Alguns fatores estão associados ao desaparecimento espontâneo do vírus, tais como:

- Sexo feminino;
- Indivíduos caucasianos;
- Ausência de co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- Presença de certos alelos específicos.

(Pardee, 2019; Tillmann, 2014)

No caso de uma transição para a cronicidade, as transaminases podem normalizar ou permanecer moderadamente elevadas. O RNA viral permanece detectável (Arends e al., 2019 ; Khuroo, 2019).

O tratamento da hepatite C aguda visa reduzir o risco de uma transição para a cronicidade. (Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlil, 2014)

I.5 Hepatite crônica C

A evolução da doença aguda pela cronicidade ocorre em 75-80% dos casos. A hepatite C crônica é frequentemente assintomática. No entanto, sinais clínicos podem estar presentes, destacando-se a astenia, que é muito comum. Algumas manifestações extra-hepáticas também são observadas, como síndrome seca, crioglobulinemia, glomerulonefrite, tireoidite, doenças auto-imunes, linfoma, síndrome de Sjögren, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e doenças da pele, como líquen plano (Cacoub, Gragnani, Comarmond, & Zignego, 2014).

A sorologia viral C positiva e a persistência do RNA do HCV aos 6 meses de evolução permitem estabelecer o diagnóstico. Hipertransaminasemia (1,5 a 3,5 vez o normal) pode ser persistente, flutuante ou mesmo ausente. As lesões histológicas do fígado associam inflamação e fibrose. Os biomarcadores não invasivos de fibrose e a medida da elasticidade hepática podem ser usados no lugar da punção-biópsia hepática (HBP) para o diagnóstico inicial de fibrose hepática em pacientes sem co-morbidades (Pasha e al., 2019).

É possível diferenciar com alta precisão os pacientes com fibrose hepática mínima (F0-F1) daqueles com fibrose grave (F3-F4) por métodos não-invasivos. Como estes métodos são menos eficazes nas zonas intermédias, recomenda-se a utilização de biópsia hepática. Isso se torna necessário em casos de comorbidades ou na presença de outras doenças associadas (Le Guillou-Guillemette & Ataire-Marchais, 2019).

Se não tratada, a infecção crônica pelo HCV pode causar cirrose (20 a 30% dos casos em 25-30 anos), insuficiência hepática, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular (1 a 4% ao ano no estágio de cirrose). Aos 5 anos de idade, a probabilidade de sobrevivência após uma primeira infecção é de cerca de 50%. Os riscos de ocorrência variam de acordo com vários fatores : as características individuais (superior em humanos),

comportamentos de risco (abuso de álcool), a presença de síndromes metabólicas e toda a imunossupressão (Ghany & Jake Liang, 2016).

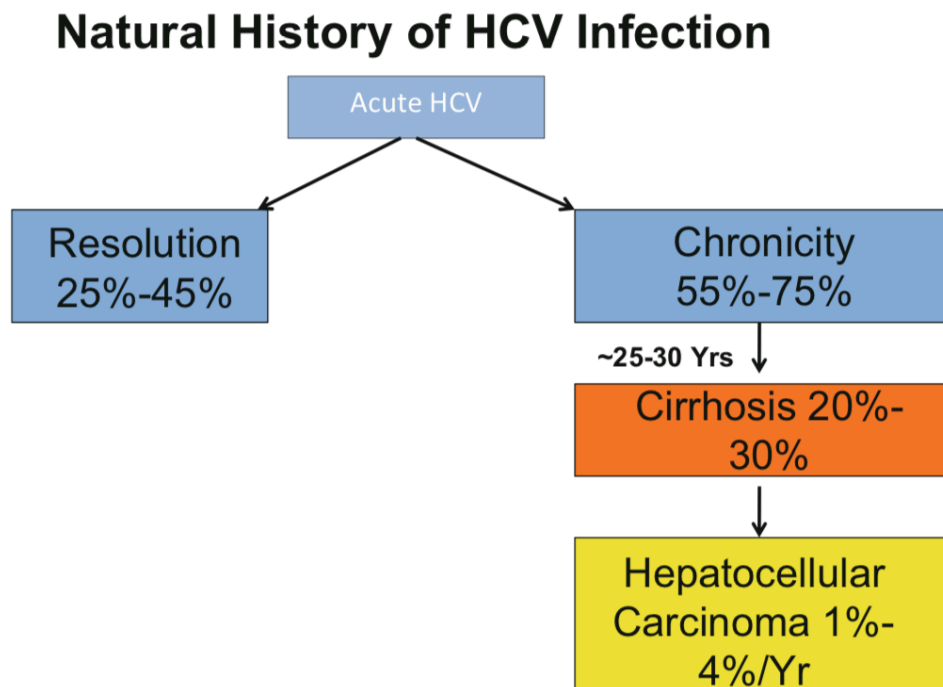


Figura 9 - Esquema da evolução natural da infecção pelo HCV (Ghany & Jake Liang, 2016)

O tratamento da hepatite C crónica foi revolucionado pela introdução de novos antivirais de acção directa (AAD). Esses inibidores da protease, proteína NS5A e inibidores da polimerase podem ser combinados em tratamentos orais altamente eficazes e bem tolerados sem interferon e apresentam uma taxa de cura acima de 95% (Bukh, 2016).

O acesso ao tratamento representa hoje um grande desafio, uma vez que o seu custo é muito elevado. Além disso, é necessário definir de forma mais precisa as modalidades de tratamento em alguns doentes (OMS, 2017). Pacientes infectados com HCV devem, portanto, ser admitidos num ambiente especializado (Le Guillou-Guillemette & Apace-Marchais, 2019).

I.6 Manifestações extra-hepáticas

O fígado é o principal local de replicação do HCV. Estudos mostram que a maioria dos indivíduos infectados produz entre 10 e 13 trilhões de virions por dia, principalmente, mas não exclusivamente, de hepatócitos, e havendo uma crescente evidência de que outros tecidos extra-hepáticos estão envolvidos na replicação limitada do HCV (Sherman & Sherman, 2015).

As características biológicas do HCV e o fato de ser hepático e linfotrópico explicam a grande variedade de distúrbios observados. Esta doença está associada a danos hepáticos crônicos (hepatite crônica, cirrose, carcinoma hepatocelular), de desenvolvimento geralmente lento, e a outras doenças extra-hepáticas, particularmente em órgãos como a pele, olhos, rins, articulações, tireóide, sistemas nervoso e imunitário. (Cacoub et al., 2014)

A resposta imunológica contra o HCV, graças à capacidade do vírus de alterar o seu repertório antigénico, é desprotetora e pode até tornar-se prejudicial. Muitas das manifestações extra-hepáticas resultantes à infecção pelo HCV podem ser consideradas como uma consequência adversa de uma resposta imune aberrante, da qual a crioglobulinemia mista é a mais comum (Romano e al., 2018).

A crioglobulinemia mista (MC) é uma vasculite dos pequenos vasos que afeta principalmente a pele, articulações, sistema nervoso periférico e rins. O diagnóstico de MC é estabelecido entre 40 e 60% dos pacientes com infecção pelo HCV. A expressão da doença é variável, variando de sintomas leves (púrpura, artralgia) a complicações mais graves que ameaçam a vida (glomerulonefrite, vasculite generalizada) (Cacoub et al., 2014).

Assim sendo, parece necessário, nos doentes que sofrem de hepatite C, preocupar-se com a detecção destas patologias extra-hepáticas. Na verdade, a sua melhor compreensão pode levar a um reconhecimento, tratamento e, talvez, resolução mais precoces, ou à prevenção da doença. (Sherman & Sherman, 2015)

II. II. Manifestações Oraís da Hepatite C

II.1 Xerostomia

A xerostomia é definida como uma secura excessiva da boca (Larousse, 2019).

O vírus da hepatite C tem sido observado na saliva, mas principalmente em pessoas com doença periodontal ou gengivite cuja carga viral sérica é maior que 10^6 virions/ml (Corstjens, Abrams e Malamud, 2016).

A evidência científica demonstra uma forte correlação entre os níveis séricos e salivares de anticorpos contra o vírus da hepatite C, comprovando que a saliva tem anticorpos anti-HCV (Sosa-Jurado, 2014). Assim, a utilização de amostra de saliva pode ser considerada como meio de diagnóstico da afeção por HCV, embora seja necessário, ainda, um teste adicional de confirmação (Corstjens e al., 2016).

Isso mostra que, como o vírus da hepatite C está presente na saliva, presumir da sua presença nas glândulas salivares parece ser relevante.

Apesar dos resultados de estudos controversos, até 80% dos indivíduos infectados pelo HCV podem apresentar alguma anormalidade salivar ou lacrimal, muitas vezes representada por sinais histológicos de sialadenite leve. As proteínas virais parecem estar envolvidas na patogênese da sialadenite ligada ao HCV. Assim, uma inflamação das glândulas salivares pode levar a uma diminuição do fluxo de saliva e, portanto, ser responsável de xerostomia (Carrozzo e Scally, 2014).

Um outro estudo explicou que a exposição crônica a antígenos virais parece levar à hiperativação do sistema imunológico, resultando na inflamação das glândulas exócrinas nas quais o vírus está presente, como as glândulas salivares, o que resulta numa diminuição do fluxo salivar e sensação de boca seca (Cornec e al., 2015).

Uma ligação entre HCV e xerostomia foi fortemente correlacionada em um estudo realizado por Grossmann et al. em 2010, onde a taxa de pacientes HCV positivos com

xerostomia foi de 35,3% dos pacientes testados, mostrando uma prevalência que os autores consideraram significativa. Além disso, segundo alguns autores, a prevalência estimada de xerostomia em pacientes com HCV varia de 10 a 50%. Esta alta prevalência pode ser explicada pela presença do vírus nas glândulas salivares, o que provoca algumas alterações. Essas glândulas estão, portanto, sujeitas à presença de danos colaterais causados pelos medicamentos (Antidepressivos, metadona e terapia de ribavirina e interferão) tomados por estes doentes (Panov, 2013).

II.2 Cárie dentária

No ponto anteriormente descrito, concluiu-se que, embora não estando sempre presente, há uma prevalência significativa de xerostomia nos pacientes infectados com o HCV.

A saliva desempenha um efeito protetor na boca contra a aparição e progressão da cárie dentária, nomeadamente através da presença de numerosas proteínas que permitem um efeito antimicrobiano e preventivo contra a degradação do tecido duro do dente por bactérias (Wang, Zhou, Li e Zhang, 2019).

Assim, o efeito protetor da saliva encontra-se diminuído nas pessoas afetadas por xerostomia, por falta de saliva, o que leva a uma aumento do risco de desenvolver carie dentária (Deng, Jackson, Epstein, Migliorati e Murphy, 2015).

Alguma literatura indica que os pacientes infectados pelo HCV são mais propensos à cárie dentária sofrendo, mais frequentemente, de mais problemas de saúde oral - como consequência do abuso de drogas injetáveis, medicação com metadona e má ou não utilização dos serviços de medicina dentária, entre outros. Assim as doenças crónicas como a infeção pelo HCV aumentam o risco de desenvolver doenças dentárias e orais, que são derivadas de mecanismos biológicos, diretos ou indiretos, o que é mais comum em pacientes infectados pelo HCV por diminuição do fluxo salivar devido nomeadamente a medicação prescrita a este tipo de paciente (Alavian, Mahboobi, Mahboobi e Karayiannis, 2013).

Parece, portanto, que o HCV não é diretamente responsável pelo desenvolvimento de cáries dentárias, mas sim um fator agravante, por diminuição da higiene oral que pode ser presente nestes pacientes, e mais particularmente através de uma modificação do efeito protetor da saliva (Deng e al., 2015).

II.3 Doença periodontal

A periodontite é uma doença infecciosa-inflamatória crônica que, geralmente, começa por uma inflamação gengival (gengivite) que, se não tratada, provoca a destruição das estruturas de suporte dentário (gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento). É a infecção crônica mais comum em humanos e é causada por bactérias encontradas na placa subgengival (principalmente *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythensis*) (Nagao, Kawahigashi e Sata, 2014).

Esta patogênese está relacionada a distúrbios de sinergia poli-microbiana que levam a disbiose que pode afetar a imunidade do indivíduo e levar a infecções sistêmicas. A periodontite está, assim, associada a várias doenças sistêmicas, tais como doenças cardiovasculares, artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo II, obesidade, hipertensão e nascimentos prematuros em crianças (Sosa-Jurado e al., 2014).

Como discutido anteriormente no sub-ponto sobre xerostomia, estudos têm mostrado a presença de RNA viral na saliva de pacientes infectados pelo HCV. Assim, a hipótese de uma associação entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de doença periodontal torna-se plausível (Sosa-Jurado e al., 2014).

O estudo de Nagao et al, realizado em 351 pacientes, concluiu que existe uma forte correlação entre a ocorrência de periodontite e a progressão da doença hepática viral, particularmente da hepatite C, e pelo importante controle da doença oral na prevenção e manejo da fibrose hepática (Nagao e al., 2014).

II.4 Líquen Plano

Descrito pela primeira vez em 1869 por Wilson, o líquen plano (LP) é uma dermatose cutânea da mucosa inflamatória crônica, mais frequentemente benigna e não contagiosa. Afecta a pele, couro cabeludo, unhas, membranas mucosas (oral, genital e esofágica) e conjuntiva. O envolvimento oral continua a ser o mais comum (Carrozzo, Porter, Mercadante, & Fedele, 2019; Roopashree et al., 2010).

A origem do líquen plano permanece desconhecida, alguns sugerem etiopatogenia imune ou mesmo autoimune devido à sua frequente associação com certas doenças autoimunes (rejeição do enxerto, pênfigo, lúpus eritematoso e neoplasia). Células de Langerhans e macrófagos parecem ativar linfócitos T citotóxicos (T CD8+) que, em resposta a um antígeno específico não identificado, são responsáveis pela apoptose de células da membrana basal do epitélio (Roopashree et al., 2010).

A LP não é hereditária, mas há raros casos de forma familiar: o líquen plano familiar bolhoso. Reações alérgicas a drogas podem ser fatores que contribuem para o desenvolvimento e desenvolvimento do LPO, bem como alguns amálgamas dentárias metálicas (Carrozzo et al., 2019).

Esta patologia pode afetar as membranas mucosas, a pele e as unhas/couro cabeludo (1 a 10% da LP). As pápulas são as lesões cutâneas características, sendo melhor identificadas na face frontal dos pulsos, região lombar, sulcos tibiais e tornozelos e estando ausentes do rosto. A lesão da mucosa está associada em 75% dos casos a lesão cutânea. É essencialmente oral e mais raramente genital (de Camargo et al., 2019).

O líquen plano oral (LPO) é geralmente bilateral e pode estender-se até a língua e gengiva, apresentando-se em 3 formas:

- Uma forma reticulada assintomática onde redes brancas são observadas na superfície interna das bochechas e da língua;

- Uma forma erosiva dolorosa caracterizada por erosões claras das gengivas, face dorsal e bordas laterais da língua;
- Uma forma atrófica ainda mais dolorosa e com depilação irreversível da parte de trás da língua.

(GHEORGHEa & TOVARUa, 2014)

As formas clínicas erosivas e reticuladas estão mais frequentemente associadas à hepatite C viral (Gerayli, Meshkat, Pashar, & Mozafari, 2015).



Figura 10 - Aparência atrófica da mucosa dorsal da língua devido à infecção por LP (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).

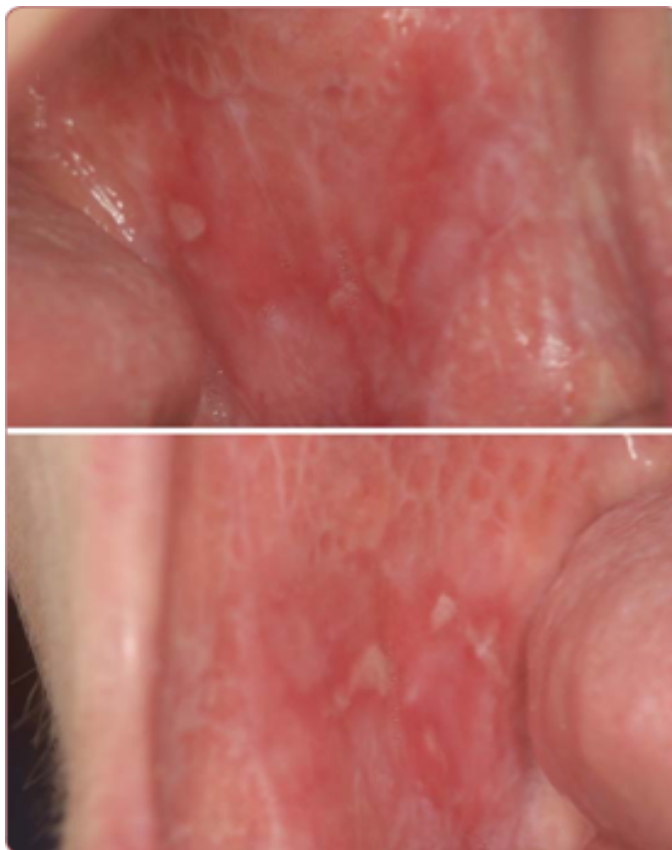


Figura 11 - Infecção por líquen plano oral causando queratose reticular, atrofia e úlcera bilateral da mucosa oral (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).



Figura 12 - Escamação das gengivas com queratócito e atrofia (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).

Cerca de 50% dos pacientes com lesões cutâneas têm problemas orais, mas em 25% dos casos, o LP desenvolve-se sozinho, sem lesões cutâneas. Assim, 15 a 25% dos pacientes com LPO são diagnosticados em consultas especializadas e apenas 1% em consultas dermatológicas (Seintou, Gaydarov, Lombardi, & Samson, 2012).

O seu diagnóstico inicial, baseado na eflorescência da mucosa oral, pode ser estabelecido clinicamente pelo dentista e representa aproximadamente 0,6% de todas as doenças diagnosticadas nas consultas de medicina dentária (GHEORGHEa & TOVARUa, 2014).

O LPO afeta preferencialmente o sexo feminino (taxa de 1,4:1) desenvolvendo-se, geralmente, após os 40 anos de idade e mais raramente em crianças (Gerayli et al., 2015).

O tratamento é sintomático, não há tratamento curativo. Quando o LP é acompanhado de dor, exacerbações e lesões, é prescrito tratamento medicamentoso. Os tratamentos administrados podem ser tópicos ou sistêmicos. No entanto, a abordagem tópica será preferida na primeira linha. Em caso de lesão cutânea grave, o tratamento sistêmico será indicado. Uma combinação de ambos os tratamentos será feita em caso de envolvimento intra-oral e extra-oral. Os corticosteróides são a classe medicamentosa com maior eficácia curativa, em particular o clobetasol, que tem uma taxa de remissão de cerca de 75%. Um agente antifúngico pode ser prescrito em conjunto com a terapia com corticosteróides para limitar a ocorrência de candidíase, que, em alguns estudos, ocorre em 30% dos casos (Schenkel, Lübbers, Rostetter, Schenkel, & Bern, 2017).

A literatura científica tem focado a associação entre LP e doenças infecciosas de origem viral. Apenas o vírus da hepatite C parece ter correlações significativas com o início da doença (de Camargo et al., 2019).

A infecção simultânea do HCV e do líquen bucal varia muito entre as áreas geográficas. Cerca de 20 a 40% dos pacientes infectados com LPO são portadores de

anticorpos anti-HCV no sul da Europa e Japão, 12,4% nos Estados Unidos da América e apenas 6,4% no norte da Europa (Remmerbach et al., 2015).

Em 2014, um estudo realizado no Machhad (Nordeste do Irão) estabeleceu uma relação entre o líquen plano e a Hepatite C. Este estudo foi realizado em 134 pacientes com sinais clínicos e histológicos de infecção por LP (pacientes que podem apresentar reações liquenóides associadas ao uso de drogas ou à presença de restaurações dentárias foram excluídos) e um grupo controle de 134 indivíduos não infectados com LPO. Foram coletadas amostras de sangue de todos os pacientes participantes do estudo para registrar sua história clínica e avaliar a possibilidade de infecção pelo vírus da hepatite C. As estatísticas coletadas neste estudo foram consideradas significativas apenas abaixo de um determinado percentual (predefinido em 0, 05%) (Gerayli et al., 2015).

Tabela 1 - Dados demográficos de pacientes com LPO e do grupo controle (Gerayli et al., 2015).

Characteristics	Patients	Controls	P Value
M:F	41 : 93	58 : 76	0.031 ^b
Age, y	51.60 ± 12.03	45.61 ± 17.51	0.003 ^b
Dermatologic Disorder	8 (5.97)	0 (0)	0.004 ^b
Blood Transfusion	8 (5.97)	2 (1.49)	0.053
Addiction	3 (2.23)	0	0.08
Smoking	3 (2.23)	2 (1.49)	0.65
Alcohol	2 (1.49)	0	0.16
Allergy	7 (5.22)	1 (0.74)	0.03 ^b
Family history of Liver Disorder	8 (5.97)	1 (0.74)	0.02 ^b
Diabetes	29 (21.67)	27 (20.14)	0.76
Hypertension	30 (22.38)	26 (19.40)	0.55
Heart Disease	16 (11.94)	9 (6.71)	0.14
Lung Disease	4 (2.98)	1 (0.74)	0.18
Kidney Disease	2 (1.49)	8 (5.97)	0.052
Anemia	15 (11.19)	13 (9.70)	0.7
Previous Surgery	33 (24.62)	9 (6.71)	< 0.0001 ^b
Arthritis	6 (4.47)	2 (1.49)	0.15
Jaundice	2 (1.49)	0 (0)	0.15
Liver Dysfunction	5 (3.73)	1 (0.74)	0.1
Organ transplant	0 (0)	6 (4.47)	0.01 ^b
AST, U I ⁻¹	20.67 ± 13.27	22.25 ± 7.55	< 0.001 ^b
ALT, U I ⁻¹	19.77 ± 6.97	21.03 ± 18.13	< 0.0001 ^b
ALP, U I ⁻¹	209.86 ± 67.95	239.37 ± 121.62	0.08
Total Bilirubin, U I ⁻¹	0.69 ± 0.34	0.59 ± 0.25	0.008 ^b
Direct Bilirubin, U I ⁻¹	1.63 ± 0.73	1.44 ± 0.65	0.02 ^b

^a Data are presented as No. (%) or mean ± SD.

^b Significant difference.

Tabela 2 - Tipos e locais das lesões nos pacientes com LPO (Gerayli et al., 2015).

Variables	Values
Types	
Atrophic-erosive	9 (6.7)
Reticular	42 (31.3)
Papular	6 (4.5)
Pigmented	4 (3)
Bullous	0 (0)
Atrophic-erosive-Reticular	63 (47)
Pigmented-Atrophic-erosive	2 (1.5)
Pigmented-Reticular	4 (3)
Pigmented-Atrophic-erosive-Reticular	4 (3)
Sites	
Buccal mucosa	103 (76.9)
Mucobuccal fold	54 (40.3)
Gingiva	36 (26.6)
Lips	22 (16.4)
Tongue	48 (35.8)
Floor of the mouth	4 (3)
Palate	7 (5.2)

^a Data are presented No. (%).

^b Each patient might have more than one type and site of OLP.

A idade média dos pacientes infectados com LPO é de 51,60 (\pm 12,03) anos e a do grupo controle de 45,61 (\pm 17,51) anos. A segunda tabela mostra os tipos e locais das lesões relacionadas o LPO no grupo teste. As suas partes principais são reticulares (31,3%) e 76,9% delas são observadas na mucosa oral. A infecção por LPO mostrou variações no tempo de duração variando de 3 a 108 meses, com valor médio de 34,24 (\pm 23,08) meses. 24,62% dos pacientes teste têm função hepática anormal comparada a 31,34% no grupo controle. Nenhum RNA do HCV foi detectado no grupo controle e apenas 3 foram detectados no grupo teste (infectado com LPO), tornando esta estatística insignificante (0,082%) (Gerayli et al., 2015).

Outro estudo foi realizado em um total de 202 pacientes tailandeses (101 com infecção por LPO e 101 sem infecção), para mostrar uma associação entre infecção pelo HCV e líquen plano oral. Cada grupo consistiu de 75 mulheres e 26 homens com idade média geral de 54,5 ($\pm 13,93$) anos (Manomaivat, Pongsiriwet, Kuansuwan, Kathawut, & Anak, 2018).

Foram coletadas amostras de sangue de todos os pacientes para detectar a presença de RNA do HCV por imunocromatografia. As amostras positivas também foram submetidas a um teste de imunoensaio por micropartículas quimioluminescentes (CMIA) e a um teste de reação em cadeia de transcrição-polimerase reversa. Além desses testes, os níveis de certas enzimas hepáticas (alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase - AST e fosfatase alcalina - ALP) foram medidos por espectrofotometria (Manomaivat et al., 2018). A Tabela 1 enumera os dados clínicos e laboratoriais :

Tabela 3 - Dados demográficos, de hábitos e laboratoriais de pacientes com LPO e pacientes controle (Manomaivat et al., 2018).

	Patients with OLP N (%)	Control patients N (%)
Sex		
Male/female (ratio)	26/75 (1:2.9)	26/75 (1:2.9)
Age (years, mean \pm SD)	54.54 \pm 13.93	54.76 \pm 12.28
Age range (years)	20-86	25-83
Smoking	6 (5.9)	7 (6.9)
Alcohol consumption		
> 1 drink/week	2 (2)	1 (1)
≤ 1 drink/week	8 (7.9)	6 (5.9)
Betel nut chewing	0 (0)	0 (0)
HCV detection		
Anti-HCV (Immunochromatography)	9 (8.9)	1 (1)
Anti-HCV (CMIA)	9 (8.9)	1 (1)
HCV-RNA (RT-PCR)	7 (6.9)	1 (1)
Odds ratio	9.78	
Liver enzymes (IU/L; mean \pm SD)		
AST	23.15 \pm 12.30	22.79 \pm 12.79
ALT	23.86 \pm 16.46	23.14 \pm 14.08
ALP	38.92 \pm 16.79	42.04 \pm 17.81

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay; HCV, hepatitis C virus; OLP, oral lichen planus; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SD, standard deviation.

De todos os pacientes infectados com LPO, 77,2% apresentavam forma atrófica, 18,8% forma ulcerativa e 3,9% forma reticular e, de todas as pessoas infectadas, 91,1% apresentavam lesões. A Tabela 2 lista as características clínicas observadas do LPO (Manomaivat et al., 2018).

Tabela 4 - Características clínicas das lesões do LPO (Manomaivat et al., 2018).

	N (%)
Clinical type	
Atrophic	78 (77.2)
Ulcerative	19 (18.8)
Reticular	4 (3.9)
Symptom	
Symptomatic	92 (91.1)
Asymptomatic	9 (8.9)
Distribution	
Bilateral	91 (90.1)
Unilateral	10 (9.9)
Site	
Buccal mucosa	91 (90.1)
Mucobuccal fold	56 (55.4)
Gingiva	52 (51.5)
Tongue	23 (22.8)
Labial mucosa	7 (6.9)
Lip vermilion	3 (3)
Palate	4 (3.9)
Floor of the mouth	2 (2)
Multiple sites	98 (97)

Esses testes mostram que 8,9% dos pacientes infectados com LPO também estão infectados com HCV e que apenas um paciente não infectado com LPO está infectado com HCV. Os níveis séricos de AST, ALT e ALP são altos em pacientes HCV-Positivo/LPO-Positivo e HCV-Positivo/LPO-Negativo, mas baixos em pacientes HCV-Negativo/LPO-Positivo. Este estudo mostra uma associação significativa entre LPO e HCV em alguns pacientes (Manomaivat et al., 2018).

A inflamação crónica devido ao LPO está envolvida no desenvolvimento de cancro oral. Cerca de 1-2% das lesões de longo prazo devido ao LPO evoluem para um carcinoma de células escamosas oral oral. A combinação de LPO e HCV aumenta o risco de desenvolver cancro oral em até 3,2 vezes a taxa normal (Georgescu et al., 2019; Shirasuna, 2014).

II.5 Cancro Oral

O cancro é uma doença causada pela transformação de células que se tornam anormais e proliferam de forma excessiva e descontrolada. Estas células desreguladas formam uma massa chamada tumor maligno. As células cancerosas tendem a invadir os tecidos vizinhos e a separar-se do tumor. Em seguida, migram através dos vasos sanguíneos e linfáticos para formar outro tumor (metástase) (Ranchod, PhD, MS, 2018).

O HCV é a causa de 25% de todos os carcinomas hepatocelulares (CHC), um dos mais comumente diagnosticados e mais frequentemente associados à morte em todo o mundo (Allison et al., 2015).

O cancro da cavidade oral é responsável por quase 30% de todos os tumores malignos da cabeça e pescoço. Manifesta-se como um tumor ou ferida na boca que não desaparece. Inclui cancros dos lábios, língua, bochechas, assoalho da boca, palato duro e mole, seios nasais e faringe (garganta) e pode ser fatal se não for diagnosticado e tratado precocemente (Sherman & Sherman, 2015). O carcinoma de células escamosas oral (OSCC) é o mais comum e predomina em mais de 90% dos tumores malignos orais da cabeça e pescoço (Saada, Ferrand, Peyrade, & Guigay, 2015).

Nos Estados Unidos, um estudo realizado em 2019 identificou o número de novos casos de câncer na cavidade oral e faringe e o número de mortes associadas (10.860 mortes por 53.000 indivíduos infectados) (Siegel et al., 2019).

Tabela 5 - Estimativa de novos casos e óbitos associados à cavidade oral e câncer faríngeo (Siegel et al., 2019).

	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
All sites	1,762,450	870,970	891,480	606,880	321,670	285,210
Oral cavity & pharynx	53,000	38,140	14,860	10,860	7,970	2,890
Tongue	17,060	12,550	4,510	3,020	2,220	800
Mouth	14,310	8,430	5,880	2,740	1,800	940
Pharynx	17,870	14,450	3,420	3,450	2,660	790
Other oral cavity	3,760	2,710	1,050	1,650	1,290	360

O OSCC é um tumor maligno que se desenvolve dentro de um epitélio mucoso, mais precisamente à custa da sua camada granular. É uma patologia visível a olho nu e de diagnóstico principalmente clínico. No entanto, algumas formas carcinogénicas precoces ou formas clínicas incomuns podem complicá-la (Saada et al., 2015 ; Sherman & Sherman, 2015).

Estão presentes em mais de 50% dos casos, na zona pélvico-lingual, bem como na língua e particularmente nas bordas lateral-lingual. Também podem ser observadas nas gengivas, na comissura intermaxilar (com trígono retro-molar), nas vesículas e faces internas das bochechas, no palato ósseo, no palato mole e, mais raramente, nos lábios (Mahboobi, Porter, Karayiannis, & Alavian, 2013).



Figure 13 - Carcinoma espinocelular localizado na borda inferior direito da língua. (Dental Tribune Internationa, 2018)

A etiologia do OSCC é influenciada por dois fatores principais (genético e epigenético). Muitos estudos têm demonstrado fortes correlações entre o aparecimento desta doença e o abuso de álcool e tabaco (onde se sabe que 95% das pessoas com a doença estão expostas a estes agentes), bem como infecções virais, baixos níveis económicos, hábitos (higiene oral e nutrição), características demográficas, exposição à radiação, lavagem bucal, sífilis, factores dentários, riscos profissionais e gravidez. Todos esses fatores influenciam largamente as variações geográficas na incidência da doença (Kumar, Nanavati, Modi, & Dobariya, 2016; Siegel, Miller, & Jemal, 2015).

O Centro Internacional de Investigação sobre o Cancro (CIRC) classificou os vírus infecciosos mais cancerígenos para os seres humanos. Estes, incluem vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (VHB), papilomavírus (HPV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) e vírus do herpes humano (HSV ou sarcoma de Kaposi) (Plummer et al., 2016).

O tratamento precoce da cabeça e pescoço com OSCC é geralmente baseado em monoterapia (cirurgia ou radioterapia), mas torna-se plurimodal qcom cirurgia seguida de radioterapia adjuvante ou quimioterapia. Para doenças recorrentes que não podem ser salvas por uma abordagem local ou regional e para doenças metastáticas, a quimioterapia com ou sem agente biológico é indicada (Marur & Forastiere, 2016; Saada et al., 2015).

Nos Estados Unidos, um estudo caso-controle mostrou uma estreita relação entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de OSCC. Foram selecionados pacientes com cancro (1.103 no total) que foram rastreados para anticorpos do HCV entre 2004 e 2014 e divididos em três grupos de acordo com a etiologia dos cancros identificados: um primeiro grupo de 164 pacientes com cancro orofaríngeo, um segundo grupo de 245 pacientes com cancro não orofaríngeo e um grupo controle de 694 pacientes com cancro exclusivamente de pulmão, esôfago e bexiga. A análise dos resultados mostrou uma incidência duas a três vezes maior nos dois primeiros grupos do que no grupo controle (Mahale, Sturgis, Tweardy, Ariza-Heredia, & Torres, 2016).

Tabela 6 - Incidência dos cancros orofaríngeos e não ofaríngeos em pacientes infetados por HCV (Adaptado de Mahale e al., 2016).

Characteristic	Control subjects (n = 694)	Patients with oropharyngeal cancers (n = 164)	Univariate P*	Patients with nonoropharyngeal cancers (n = 245)	Univariate
Hepatitis C virus antibody, No. (%)			.001		<.001
Negative	649 (93.5)	141 (86.0)		196 (80.0)	
Positive	45 (6.5)	23 (14.0)		49 (20.0)	
Hepatitis C virus RNA, No. (%)†			<.001		<.001
Negative	649 (96.6)	141 (89.3)		196 (84.5)	
Positive	23 (3.4)	17 (10.7)		36 (15.5)	

Um estudo de coorte populacional nacional em Taiwan relatou que a incidência de cancro da cavidade oral foi 2,28 vezes maior em pacientes com HCV (Su et al., 2012).

Um estudo semelhante foi realizado em Nova Orleães: 392 pacientes com diagnóstico de OSCC foram analisados para determinar se estavam infectados pelo HCV. A idade de início, localização e estágio do tumor foram determinados e uma análise estatística foi realizada. Foram, então, estratificados em dois grupos (HCV positivo e HCV negativo). De todos os pacientes estudados, 21% apresentavam infecção pelo HCV. Além disso, os dados mostraram que aqueles pacientes positivos para anticorpos anti-HCV tinham uma idade de início de OSCC mais precoce (51 anos) do que os pacientes que foram negativos para anticorpos (60 anos) (Nobles, Wold, Fazekas-May, Gilbert, & Friedlander, 2004).

Estudos de Allison et al. 2015, concluíram que há um aumento da incidência e da mortalidade, na população em geral, relativamente a muitos tipos de cancro não hepáticos em pacientes infetados crónicamente pelo vírus da hepatite C, estando, ainda uma idade mais jovem aliada ao momento de diagnóstico e, também, à mortalidade.

II.6 Síndrome de Gougerot-Sjögren

A síndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) é uma doença auto-imune crónica, caracterizada pela inflamação e patologia das glândulas lacrimais e salivares, levando geralmente a sintomas de ressecamento dos olhos e da boca (síndrome de sicca), tendo infecções dos olhos, do trato respiratório e da boca como possíveis complicações (Kaneko, 2015).

A doença da SGS também pode tornar-se extra-glandular com sinais e sintomas em órgãos separados, incluindo articulações, pele, pulmões, trato gastrointestinal (GI), sistema nervoso e rins. Pode ser primária - quando é independente - ou secundária - quando é acompanhado por uma doença auto-imune (Argyropoulou et al., 2018; Brito-Zerón, Retamozo, & Ramos-Casals, 2018; Guimarães e al., 2019).

Embora a etiologia precisa da síndrome de Sjögren ainda seja incerta, fatores genéticos e ambientais, bem como algumas evidências epidemiológicas indiretas como alguns vírus, incluindo o HCV, estão identificados como um fator etiopatogénico no desenvolvimento de SGS por alguma evidência científica e literatura atual (Baer, Akpek, & Alevizos, 2018; Kroese, Haacke, & Bombardieri, 2018).

O SGS é uma das doenças auto-imunes sistêmicas mais comuns. A incidência e prevalência do SGS primário varia de acordo com a região geográfica. Assim, a sua incidência na Ásia, Europa e Estados Unidos é de 6,5 por 100.000 habitantes, ou 4,5 e 3,9 respectivamente. A sua prevalência média é de 60 casos por 100.000 habitantes (Pelechas, Kaltsonoudis, Voulgari, & Drosos, 2019). No entanto, uma vez que algumas das características da doença não são específicas dos SGS e são partilhadas por outras doenças auto-imunes, esta seria continuamente sub-diagnosticada (Both et al., 2017 ; Bunya et al., 2018).

A maioria dos pacientes com esta síndrome são mulheres, apresentando-se uma relação entre o sexo feminino e o masculino de aproximadamente 9:1. A doença geralmente aparece na faixa etária de 40 a 50 anos, mas pode ocorrer tanto em crianças quanto em idosos (Alani, Henty, Thompson, Jury, & Ciurtin, 2018; Kiadaliri, Mohammad, & Englund, 2018; Patel & Shahane, 2014).

O diagnóstico do SGS primário é difícil e muitas vezes tardio devido a apresentações clínicas e progressão da doença. Há sintomas de secura (xeroftalmia e xerostomia) que levam a infecções por candidíase oral, causando uma membrana mucosa frágil e cáries. Além disso, os pacientes podem sentir ardor oral com dificuldade em mastigar alimentos secos (disfagia) e falar. O SGS primário também pode ser acompanhado por manifestações sistêmicas, como manifestações musculoesqueléticas (artralgia), doenças de pele, pulmão, rim, gastrointestinais e do sistema nervoso (Tzioufas & Goules, 2018; Liapi e al., 2016).

A deteção de autoimunidade, seja por imunossorologia ou histologia, é necessária para o diagnóstico (Aeby, Maurer, & Distler, 2017).

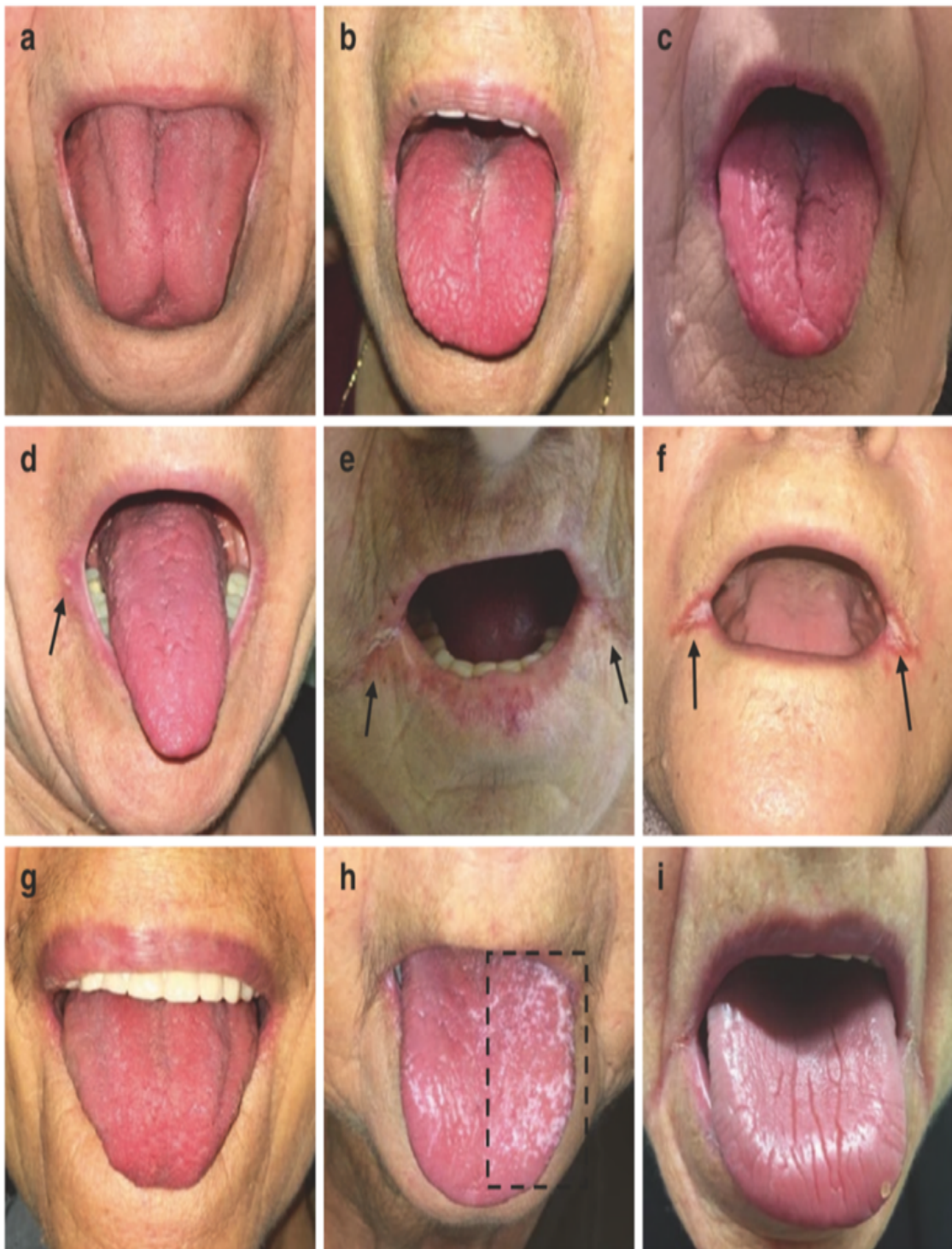


Figura 14 - Xerostomia na síndrome de Sjögren (Pelechas e al., 2019).

A Figura 14 mostra várias manifestações orais do SGS: boca seca e glossite (a-c), quelite angular (d-f), xerostomia (g), candidíase oral (h) e fissuração da língua (i) (Adaptado de Pelechas e al., 2019).

O tratamento da síndrome de Sjögren permanece complexo. Uma avaliação completa é necessária para determinar o nível de morbidade associado às manifestações oculares, orais e sistêmicas por SGS. Os algoritmos de tratamento são influenciados pela gravidade da doença e seus sintomas (Vivino et al., 2019). Por exemplo, o tratamento da xerostomia relacionada ao SGS pode ser feito substituindo a saliva e estimulando o fluxo salivar (secretagogos). Em caso de infecção por candidíase, são prescritos tratamentos antifúngicos. De um modo mais geral, nos casos sistêmicos, as moléculas biológicas utilizadas no tratamento da artrite reumatóide, como IL-1, IL-6 e TNF- α , são recomendadas para tratar o SGS (Price et al., 2017 ; Seror & Mariette, 2017 ; Sumida et al., 2018).

O primeiro estudo de associação entre distúrbios da glândula salivar e hepatite C foi publicado em 1992 e relatou alterações histológicas características do SGS em 57% dos pacientes com doença hepática crônica associada ao HCV (Haddad et al., 1992).

Posteriormente, vários estudos têm demonstrado que até 80% dos indivíduos infectados pelo HCV podem apresentar algumas anormalidades salivares ou lacrimais, que são manifestações histológicas frequentes de sialadenite leve (Cacoub et al., 2000; Haddad et al., 1992).

Loustaud-Ratti et al., descreveram a prevalência e as características clínicas e laboratoriais da síndrome de sicca e síndrome de Sjögren na infecção crônica pelo HCV. O estudo incluiu 45 pacientes infectados com HCV: 24 (53%) estavam infectados com SGS e 28 (62%) apresentavam sinais clínicos de síndrome de Sicca (todos com boca seca). A combinação de síndrome de sicca e HCV foi estabelecida em um subgrupo de pacientes, metade dos quais tiveram síndrome de SGS. Todos os pacientes deste subgrupo

apresentaram xerostomia, mas nenhum deles apresentou sinais clínicos sistêmicos geralmente associados à SGS primária. Este estudo sugere o papel do HCV no desenvolvimento do SGS secundário e o associa à idade avançada e à atividade da doença hepática (Loustaud-Ratti et al., 2001).

No Paquistão, um estudo estabeleceu uma relação entre o HCV e o SGS, avaliando a diminuição das secreções lacrimais em um grupo de 61 pacientes positivos ao HCV. Neste estudo, foi medido o tempo de retenção da película lacrimal (a camada que sustenta e lubrifica a superfície do globo ocular) para cada indivíduo: 17 pacientes (27,8%) tinham tempo normal, 14 (22,9%) tinham tempo moderado e 30 (49,1%) tempo de pausa muito curto (Tabela 1) (Iqbal, Ahmed & Azam, 2018).

Tabela 7 - Variações no tempo de ruptura da película lacrimal em pacientes infectados pelo HCV (Iqbal e al., 2018).

	Frequency	Percent
Normal	17	27.8
Moderate	14	22.9
Severe	30	49.1
Total	61	100.0

O estudo mostra secura dos olhos e superfície ocular relacionada à alteração da película lacrimal em pacientes com HCV positivo e mostra a frequente alta incidência de sintomas de secura em pacientes com HCV comparados a indivíduos saudáveis e conclui sobre a importância do rastreamento do HCV em pacientes com esses sintomas, intimamente relacionados ao SGS (Iqbal e al., 2018).

Em Espanha, o estudo de Brito-Zerón et al., reforça a ideia de que o HCV e o SGS estão ligados. Focou na análise da prevalência de indivíduos infectados pelo HCV em um grupo de 783 pacientes, todos com SGS. Destes pacientes, 105 (ou 13,4%) tiveram resultado positivo para anticorpos anti-HCV (17 homens e 88 mulheres). A Tabela T1

resume as principais características desses pacientes de acordo com a presença ou ausência de anticorpos séricos anti-HCV (Pilar Brito-Zerón et al., 2015).

Tabela 8 - Principais características do envolvimento do SGS em pacientes de acordo com a presença ou ausência de IGG anti-HCV no soro (Pilar Brito-Zerón et al., 2015).

	Negative HCV-IgG N = 678	Positive HCV-IgG N = 105	Bilateral P value
Mean age, years	56.36 ± 14.83	62.93 ± 11.86	<0.001*
Sex, male	45 (7 %)	17 (16 %)	0.003
Dry mouth	661 (98 %)	103 (98 %)	1
Dry eye	661 (98 %)	104 (99 %)	0.493
Altered ocular tests	559/609 (92 %)	82/88 (93 %)	0.834
Altered parotid scintigraphy	486/554 (88 %)	45/54 (83 %)	0.389
Positive salivary gland biopsy	198/309 (64 %)	21/30 (70 %)	0.556
Criteria SS			
- 1993 only	230 (34 %)	54 (51 %)	<0.001
- 2002	432 (64 %)	38 (26 %)	
- ACR only	16 (2 %)	13 (12 %)	
Antinuclear antibody ⁺	568/676 (84 %)	79/104 (76 %)	0.05
Rheumatoid factor ⁺	267/663 (40 %)	57/102 (56 %)	0.004
Anti-Ro/SS-A ⁺	292/676 (43 %)	16/103 (15 %)	<0.001*
Anti-La/SS-B ⁺	200/676 (30 %)	17/103 (17 %)	0.006
Monoclonal gammopathy	85/492 (17 %)	35/75 (47 %)	<0.001
Type of monoclonal band			
- mIgA	9 (11 %)	1 (3 %)	0.047
- mIgG	47 (55 %)	13 (37 %)	
- mIgM	18 (21 %)	15 (43 %)	
- Free chains	11 (13 %)	6 (17 %)	
Type of monoclonal light chain			
- Kappa:lambda	50:35	19:16	0.65
Cryoglobulin ⁺	41/626 (7 %)	63/104 (61 %)	<0.001*
Low C3 levels, <0.82 g/l	70/660 (11 %)	37/103 (36 %)	<0.001*
Low C4 levels, <0.11 g/l	45/660 (7 %)	49/103 (48 %)	<0.001*
Hematological neoplasia	26 (4 %)	9 (9 %)	0.04*
Neoplasia	54 (8 %)	21 (20 %)	<0.001*
Death	52 (8 %)	35 (33 %)	<0.001

*Statistically significant in the multivariate model.

SS Sjögren syndrome, HCV hepatitis C virus, IgG immunoglobulin G, ACR American College of Rheumatology, SS-A Sjögren syndrome A antigen, SS-B Sjögren syndrome B antigen, mIg circulating monoclonal immunoglobulin, C3 complement component 3, C4 complement component 4. Bold numbers: statistically-significant differences in the univariate analysis (p<0.05)

Entretanto, segundo Ramos-Casals et al., a infecção crónica pelo HCV deve ser considerada um critério de exclusão para a classificação da SGS primário, não porque ele imita o SGS primário, mas porque parece ser diretamente responsável por seu desenvolvimento. Os investigadores introduzem o termo "HCV Secondary SGS" para diferenciar entre pacientes HCV e aqueles com co-infecção HCV-SGS (Ramos-Casals, De Vita, & Tzioufas, 2005).

O papel epidemiológico e patogénico do HCV no desenvolvimento de SGS permanece controverso e o diagnóstico frequente de sintomas comuns a ambas as doenças complica o estabelecimento dessa ligação. O HCV imita apenas os sintomas do SGS primário, como a sialodenite, ou correlaciona-se diretamente com ele? (Pilar Brito-Zerón et al., 2015).

Mais estudos e coortes maiores são necessários para entender com precisão as relações entre HCV e SGS (Pilar Brito-Zerón et al., 2015; Ramos-Casals et al., 2005; Iqbal et al., 2018).

III. III. Prevenção e higiene em consultórios de medicina dentária.

III.1 Higiene

Na prática diária, o médico dentista tem uma atividade muito diversificada, que requer precauções de cuidados. A possibilidade de contrair uma infecção no decurso do tratamento dentário diz respeito tanto às bactérias como aos vírus. Entre os vírus encontram-se o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus das hepatites B e C. O médico-dentista tem a maior prevalência de VHB dentre os profissionais de saúde, devido ao seu frequente contato com sangue e hemoderivados (resíduos biomédicos), à realização de procedimentos invasivos e ao uso constante de instrumentos cortantes (Dahiya, Kamal, Sharma, & Kaur, 2015).

Todos estes factores expõem a uma transmissão cruzada destes vírus. Por isso, é necessário tratar cada paciente como potencialmente infectado e, portanto, de risco. É importante que o dentista compreenda e reconheça os sintomas da infecção, incluindo as manifestações orais, que já vimos anteriormente (Essi e al., 2018).

O HCV tem boa resistência física e química que permite-lhe resistir aos raios UV e sobreviver pelo menos 16 horas fora do hospedeiro em sangue seco. Assim, a prevenção da transmissão de vírus transmitidos pelo sangue durante o tratamento dentário exige o estrito respeito das precauções padronizadas, das boas práticas de esterilização e do manejo adequado dos resíduos (Kamili, Krawczynski, McCaustland, Li, & Alter, 2007).

Antes de cada consulta de medicina dentária, é obrigatório desinfetar as mãos para evitar riscos infecciosos, é óbvio que o uso de luvas, máscaras e óculos de proteção também é obrigatório, em parte para o médico-dentista e o paciente, mas também para a equipa de enfermagem. Existem dois métodos de higiene das mãos, cujos usos diferem de acordo com o nível de risco de contaminação. Os riscos baixos e médios requerem a desinfecção das mãos por fricção hidroalcoólica (Figura 15); para riscos elevados, será necessária a desinfecção cirúrgica de duas fricções hidroalcoólicas (Figura 16). Estas técnicas são quase semelhantes, a diferença entre elas é que a desinfecção cirúrgica deve

ser repetida duas vezes com a adição de desinfecção do antebraço e do antebraço com o cotovelo (Cochet, 2012).



Figura 15 - Desinfecção dos mãos por fricção com preparações alcoólicas.

(Adaptado do do Ministère de la santé et du sport, 2009)



Figura 16 - Desinfecção cirúrgica das mãos por fricção hidro alcoólica.

(Adaptado do do Ministère de la santé et du sport, 2009)

III.2 Desinfecção e esterilização

Durante o tratamento dentário as superfícies proximais são contaminadas, estas podem reter os microrganismos responsáveis de contaminações cruzadas é, assim, importante limpá-lhas entre as consultas com uma solução detergente e desinfetante. Além das superfícies, é evidente que os instrumentos usados numa consulta de qualquer tipo deverão ser desinfetados, mas sobretudo esterilizados para adiar os riscos de contaminações, por isso é preciso de realizar um ciclo de esterilização adequado (figura 22) (Cochet, 2012).

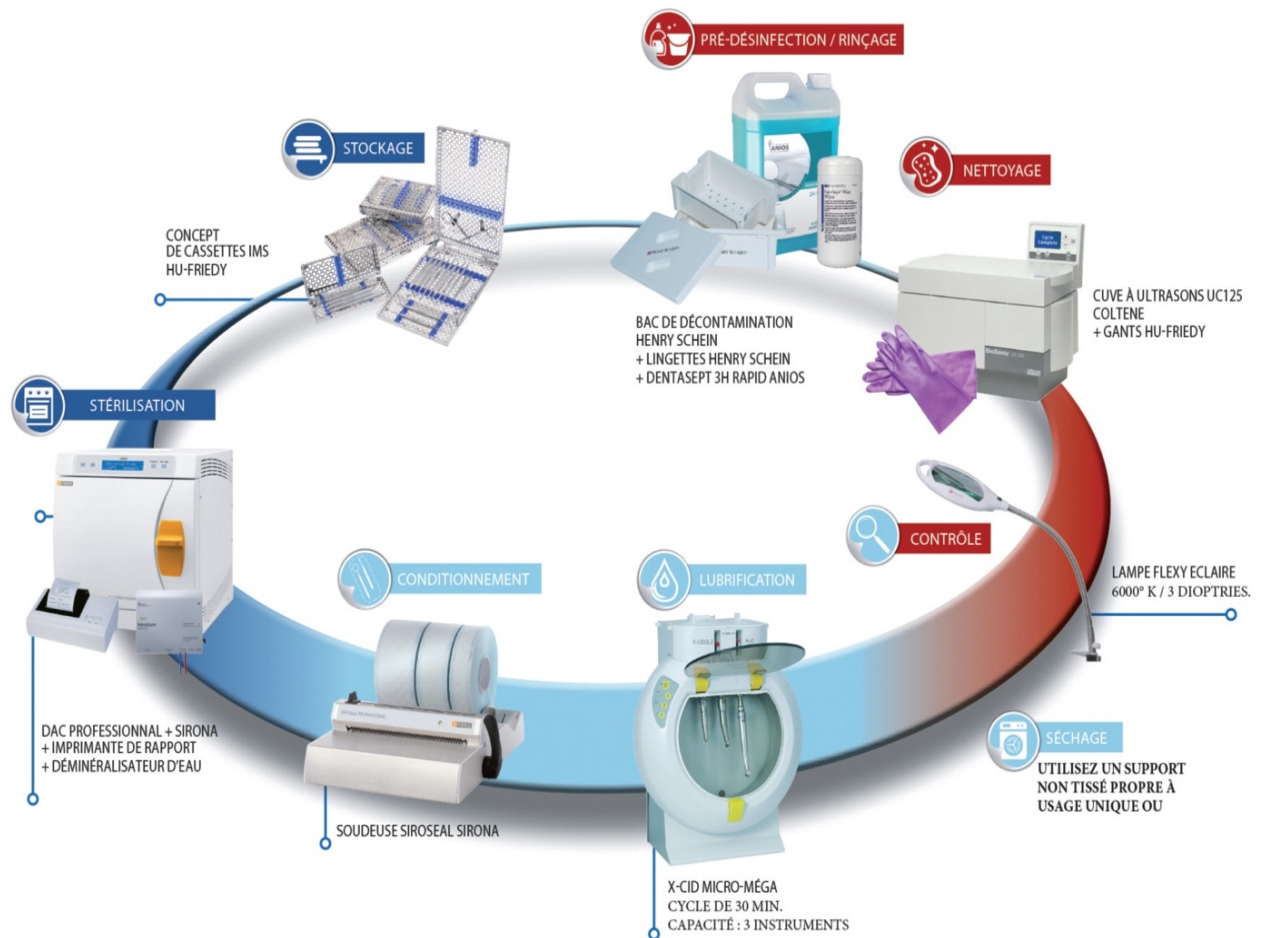


Figura 17 - (Adaptado do do Ministère de la santé et du sport, 2009)
(Adaptado do Fil Dentaire, 2017)

III.2.1 Pré-desinfecção

O ciclo de esterilização começa com uma pré-desinfecção, permitindo a diminuição da população de microrganismos e facilitando a limpeza posterior. Os instrumentos contaminados são imergidos totalmente num tanque preenchido de solução detergente e desinfetante entre cada consulta. Desta maneira é menor o nível de contaminação, o que

diminui o número de germes presentes, protege o pessoal e o ambiente, desagregando o sangue, a saliva e as impurezas (Rocher & Bonne, 2011).

III.2.2 Enxaguamento, limpeza e secagem

A água da rede é usada a fim de enxaguar os instrumentos. Em associação com uma limpeza as impurezas são eliminadas por meio de 4 fatores:

- Químico (utilização de detergentes)
- Tempo de contato
- Temperatura
- Ação mecânica

A ação mecânica é feita num tanque ultrassônico. Um gerador de ultrassom produzirá energia elétrica de alta frequência, enviando-a posteriormente aos transdutores, que convertem-na em vibrações. Estas vibrações são transferidas para o banho de limpeza onde provocam as fases de compressão e descompressão chamadas cavitação. A descompressão permitirá a formação de bolhas microscópicas que implodem violentamente durante a fase de compressão. Estas ações agem da mesma forma que uma escova em todos os cantos inacessíveis das peças a serem limpas. Os instrumentos devem ser enxaguados depois de passarem pelos tanques podendo, também, ser feito numa máquina de lavar roupa (termo desinfetante) através de uma lavagem a baixa temperatura com um detergente, depois uma desinfecção térmica com água a 93°C e finalmente um enxaguamento, seguido de um controlo visual para verificar a ausência de produto químicos e impurezas (Offner, Wurtz, Foresti & Musset 2016).

III.2.3 Lubrificação

Essa etapa é efetuada unicamente para os instrumentos rotativos tipo peça de mão, turbina e contra ângulo. A lubrificação dos instrumentos rotativos permite o bom funcionamento e o alongamento do seu tempo de vida. Os instrumentos devem ser lubrificados sistematicamente depois da limpeza e antes da esterilização. Essa etapa pode ser feita via máquina lubrificante ou via spray lubrificante (Comident, 2013).

III.2.4 Condicionamento

O principal objetivo dos sistemas de embalagem dos instrumentos dentários é de manter a esterilização até que os instrumentos sejam utilizados, e que sejam apresentados assépticos aos pacientes. A validação dos processos de condicionamento garante que a integridade dos sistemas de embalagem é obtida e mantida em permanência até à sua utilização. Os instrumentos são colocados numas caixas apropriadas ou numas embalagens cuja extremidades serão seladas antes de passar nos esterilizadores (Peißker et al., 2012).

III.2.5 Esterilização

A esterilização é uma etapa obrigatória feita através de vapor de água saturada graças as máquinas chamadas autoclaves. Os autoclaves realizam uma placa térmica de 134°C durante 18 minutos (ciclo de prião). Durante esta etapa os agentes patogénicos são destruídos e tornam-se totalmente inertes. Durante a esterilização a traçabilidade é registada por meio de impressoras integradas diretamente nos autoclaves e permite atestar a esterilização efetuada, a identidade da pessoa que realiza o ciclo, durante quanto tempo, o número do esterilizador, a data da esterilização, a data limite de utilização (DGS, 2006) (Offner et al., 2016).

III.2.6 Armazenamento

O armazenamento é o passo final do ciclo de esterilização, os instrumentos dentários devem ser colocados num local limpo e limpo uma vez por semana, seco e ventilado. O período de validade da esterilização depende da embalagem, mas também da qualidade do armazenamento do equipamento (Offner et al., 2016).

III.3 Prevenção de acidentes de exposição ao sangue (AES)

Segundo a DGS (2006), a prevenção de AES faz parte das precauções padrão. A ação a ser tomada deve ser conhecida por todos. Uma folha de prevenção deve ser preenchida introduzindo os padrões do centro hospitalar mais próximo e os do médico referente à AES. Uma abordagem de prevenção de AES deve ser implementada na clínica dentária. A definição adequada do protocolo e a utilização de equipamento de segurança (tritador de agulhas, seringa montada com protetor de agulhas, etc.).

Em caso de exposição o profissional ou seu pessoal devem:

- Suspender de imediato o tratamento
- Ir ao serviço de urgência o mais perto com o paciente ou uma colheita de sangue com seu consentimento e com história clínica relevante;
- Efetuar as profiláticas indicadas pelo médico da urgência.

IV. IV. Conclusão

A hepatite C é um vírus que afecta cerca de 150 mil pessoas em Portugal, causando a morte em mais de 984 por ano. Em todo o mundo, 3% da população mundial é afectada. Podemos, portanto, falar de uma pandemia de HCV. Esta elevada taxa de seroconversão deve-se principalmente à elevada contagiosidade através de muitos meios de transmissão dependentes do sangue. Além disso, a transição para a cronicidade, que ocorre em 75-80% dos casos, é uma das principais causas da existência de um importante reservatório infeccioso. A sua alta variabilidade genética e alta taxa de renovação fazem do HCV um alvo difícil de ser identificado e tratado. Assim, os tratamentos não pararam de evoluir desde a sua descoberta em 1989, para atingir terapias que combinam antivirais de acção directa cuja eficácia, próxima de 95%, abrange todos os casos. Estes tratamentos, realizados durante um curto período de tempo, são cada vez mais bem tolerados pelo paciente. A maioria dos casos de hepatite C deve, portanto, ser tratável em um futuro próximo, mas o alto custo do tratamento pode dificultar o tratamento de muitos pacientes em todo o mundo.

Apesar destes avanços, a hepatite C continua a ser um grande problema nos consultórios dentários. Devido ao tropismo hepático do vírus, o paciente com hepatite crónica apresenta vários riscos ao realizar atos invasivos na cadeira. Por conseguinte, temos de ter em atenção o risco de hemorragia e de infecção, mas também o metabolismo das drogas. As avaliações biológicas revelam-se elementos essenciais para uma gestão racional.

Alguns pacientes podem não saber nada sobre a sua infecção pelo HCV devido à sua sintomatologia e progressão silenciosa. Devemos, então, permanecer vigilantes quanto aos sinais e manifestações orais apresentados por cada paciente que, quando associados a factores de risco ou a um estado geral de saúde reduzido, devem-nos levar a redireccioná-los para o seu médico de família para um possível rastreio. Além disso, a prevenção do risco de contágio deve ser uma das nossas principais preocupações. As precauções de higiene padrão devem ser seguidas para minimizar o risco de contaminação cruzada. Os acidentes de exposição ao sangue são também um risco que pode ser

minimizado pelo cumprimento adequado das medidas de precaução. Assim, o contágio no consultório dentário pode ser evitado, tanto quanto possível, pelo manejo adequado dos resíduos contaminantes, pelo uso e uso adequado dos equipamentos adequados pela equipe de enfermagem e pelo cumprimento das precauções padrão.

Em conclusão, o HCV é um problema de saúde pública com muitas implicações para a prática da medicina dentária. No entanto, a chegada de tratamentos novos e cada vez mais eficazes e a promessa de os tornar acessíveis a todos permitirá uma assistência melhorada e globalizada. Além disso, as últimas investigações do vírus sob o microscópio eletrônico, oferecem uma nova esperança para o desenvolvimento de uma futura vacina.

V. **V. Bibliografia**

- Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand. J. Rheumatol.* 2018 Mar;47(2):141-154.
- Alavian, S. M., Mahboobi, N., Mahboobi, N., & Karayiannis, P. (2013). Oral conditions associated with Hepatitis C virus infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.121032>
- Aldir, I., Rodrigues, J., Bettencourt, J., & Melo, T. (2017). Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017.
- Allison, R. D., Tong, X., Moorman, A. C., Ly, K. N., Rupp, L., Xu, F., ... & Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) Investigators. (2015). Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *Journal of hepatology*, 63(4), 822-828.
- Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., Doroana, M., Fraga, J., Gíria, J., ... & Velosa, J. (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*, 21(2), 44-54.
- Arends, J. E., Leoni, M. C., & Salmon, D. (2019). Correction to: Acute Hepatitis C. In *Viral Hepatitis: Acute Hepatitis* (pp. C1-C2). Springer, Cham.
- Argyropoulou OD, Valentini E, Ferro F, Leone MC, Cafaro G, Bartoloni E, Baldini C. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):14-26.
- Baer AN, Akpek EK, Alevizos I., 18-21 April 2018, Washington, DC, USA. 14th International Symposium on Sjögren's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):241-255.
- Barouch-Bentov, R., Neveu, G., Xiao, F., Beer, M., Bekerman, E., Schor, S., ... & Jacob, Y. (2016). Hepatitis C virus proteins interact with the endosomal sorting complex required for transport (ESCRT) machinery via ubiquitination to facilitate viral envelopment. *MBio*, 7(6), e01456-16.

- Bartenschlager, R., Cosset, F. L., & Lohmann, V. (2010). Hepatitis C virus replication cycle. *Journal of hepatology*, 53(3), 583-585.
- Benova, L., Mohamoud, Y. A., Calvert, C., & Abu-Raddad, L. J. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 59(6), 765-773.
- Berkman, L. F., Kawachi, I., & Glymour, M. M. (Eds.). (2014). *Social epidemiology*. Oxford University Press.
- Blach, S., Zeuzem, S., Manns, M., Altraif, I., Duberg, A. S., Muljono, D. H., ... & Abaalkhail, F. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161-176
- Both, T., Dalm, V. A., van Hagen, P. M., & van Daele, P. L. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness-from pathophysiology to diagnosis and treatment. *International journal of medical sciences*, 14(3), 191.
- Boyer, A., Dreneau, J., Dumans, A., Burlaud-Gaillard, J., Bull-Maurer, A., Roingeard, P., & Meunier, J. C. (2019). Endoplasmic Reticulum Detergent-Resistant Membranes Accommodate Hepatitis C Virus Proteins for Viral Assembly. *Cells*, 8(5), 487.
- Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):198-209.
- Brito-Zerón, P., Gheitasi, H., Retamozo, S., Bové, A., Londoño, M., Sánchez-Tapias, J. M., ... & Ramos-Casals, M. (2015). How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis research & therapy*, 17(1), 250.
- Bukh, J. (2016). The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*, 65(1), S2-S21.
- Bunya VY, Fernandez KB, Ying GS, Massaro-Giordano M, Macchi I, Sulewski ME, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ, Orlin SE. Survey of Ophthalmologists Regarding Practice Patterns for Dry Eye and Sjogren Syndrome. *Eye Contact Lens*. 2018 Nov;44 Suppl 2:S196-S201.

- Cacoub, P., Gragnani, L., Comarmond, C., & Zignego, A. L. (2014). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease*, 46, S165-S173.
- Cacoub, P., Renou, C., Rosenthal, E., Cohen, P., Louri, I., Loustaud-Ratti, V., ... & Veyssier, P. (2000). Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine*, 79(1), 47-56.
- Carrozzo, M., & Scally, K. (2014). Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7534>
- Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology* 2000, 80(1), 105-125.
- Chan, H. L. Y., Chen, C. J., Omede, O., Al Qamish, J., Al Naamani, K., Bane, A., ... & Akin, O. (2017). The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm: Volume 4. *Journal of viral hepatitis*, 24, 25-43.
- Chayama, K., & Hayes, C. N. (2011). Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, 83-95.
- Chen, D. S., Hamoudi, W., Mustapha, B., Layden, J., Nersesov, A., Reic, T., ... & Al-Busafi, S. A. (2017). Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden—Volume 4. *Journal of viral hepatitis*, 24, 44-63.
- Chigbu, D. I., Loonawat, R., Sehgal, M., Patel, D., & Jain, P. (2019). Hepatitis C Virus infection: Host–virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells*, 8(4), 376.
- Cochet, R. (2012). Hygiène et aseptie. *Le fil dentaire*, 75, 13-41.
- Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale, CNECO. (2019) Consultado em : <https://cneco.education/atlas/190/show>
- Comident. (2013). Guide de traitement des instruments dynamiques avant stérilisation. Retraced from https://www.cd2-conseils.com/wp-content/uploads/2013/02/ste_comident_guide_de_traitement_des_pid_0.pdf

- Cornec, D., Saraux, A., Jousse-Joulin, S., Pers, J. O., Boisramé-Gastrin, S., Renaudineau, Y., ... Devauchelle-Pensec, V. (2015). The Differential Diagnosis of Dry Eyes, Dry Mouth, and Parotidomegaly: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8431-1>
- Corstjens, P. L. A. M., Abrams, W. R., & Malamud, D. (2016). Saliva and viral infections. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12112>
- Dahiya, P., Kamal, R., Sharma, V., & Kaur, S. (2015). “Hepatitis”–Prevention and management in dental practice. *Journal of education and health promotion*, 4.
- de Camargo, A. R., Tenório, J. R., Martins, F., Grando, L. J., Corrêa, E. B. D., Trierweiler, M., & Ortega, K. L. (2019). Subset of CD8⁺ and FOXP3⁺ T cells in lichen planus associated with chronic hepatitis C infection. *Oral diseases*, 25(4), 1100-1106.
- Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., Migliorati, C. A., & Murphy, B. A. (2015). Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.009>
- Dental Tribune International. (24 de janeiro 2018). Câncer de língua: Pesquisadores encontram possíveis marcadores para diagnóstico precoce. Consultado em <https://br.dental-tribune.com/news/cancer-de-lingua-pesquisadores-encontram-possiveis-marcadores-para-diagnostico-precoce/>
- Direção geral da saúde. (2006). Exposição acidental a material potencialmente contaminado. Retrieved from <https://www.dgs.pt/ficheiros-dos-microsites/centro/protocolo-material-contaminado-2-edicao-pdf.aspx>
doi:10.1016/j.emcmi.2005.04.001
- Dr. Lucas Santos Zambon, L.S.Z., 2015. Hepatite viral. Consultado sobre http://assinantes.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/6458/hepatite_viral.htm?err=login
- Echeverría, N., Moratorio, G., Cristina, J., & Moreno, P. (2015). Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World journal of hepatology*, 7(6), 831.

- El-Shabrawi, M. H., & Kamal, N. M. (2013). Burden of pediatric hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(44), 7880.
- Essi, M. J., Esther, M. D., Amazia, H., Nkolo, J. N., Zobo, L. O., Ntsama, L., ... & Njoya, O. (2018). Prévention de la Transmission des Hépatites Virales B & C en Cabinet Dentaire À Yaoundé. *Health sciences and diseases*, 19(3 (S)).
- Ferraro, M., Painter, M. S., & Bombei, B. (2019). Hepatitis C–Screening, Diagnosis, Management & Treatment. *Osteopathic Family Physician*, 11(1), 12-19.
- Gaspar e al., C.C. (2017). *Doenças de Declaração Obrigatória 2013-2016 (Volume II, Regiões)*. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde.
- Gawlik, K., & Gallay, P. A. (2014). HCV core protein and virus assembly: what we know without structures. *Immunologic research*, 60(1), 1-10.
- Georgescu, S. R., Mitran, M. I., Mitran, C. I., Sarbu, M. I., Nicolae, I., Matei, C., ... & Popa, M. I. (2019). Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(2), 1045-1051.
- Gerayli, S., Meshkat, Z., Pasdar, A., Mozafari, P. M., Banihashemi, E., Khajavi, M. A., & Rasekhi, J. (2015). The association between oral lichen planus and hepatitis C virus infection; a report from northeast of iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(4).
- Ghany, M. G., & Liang, T. J. (2016). Natural History of Chronic Hepatitis C. In *Hepatitis C Virus II* (pp. 3-55). Springer, Tokyo.
- Gheorghe, C., Mihal, L., Parlatescu, I., & Tovar, S. (2014). Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica*, 9(1), 98.
- Gong, Y., & Cun, W. (2019). The Role of ApoE in HCV Infection and Comorbidity. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 2037.
- Green, N., & Murray, K. F. (2019). Natural History of Hepatitis C Virus Infection in Children. In *Viral Hepatitis in Children* (pp. 157-162). Springer, Singapore.
- Guimarães, F., Azevedo, S., Rodrigues, J. R., Silva, J. L., Santos-Faria, D., Teixeira, F., ... & Peixoto, D. (2019). Diagnosis and classification difficulties when Sjogren syndrome coexists with hepatitis C-A reported case and literature review. *Acta Reumatológica Portuguesa*.
- Haddad, J., Trinchet, J. C., Pateron, D., Mal, F., Beaugrand, M., Munz-Gotheil, C., ... & Ambrosini, J. C. (1992). Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome

- associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *The Lancet*, 339(8789), 321-323.
- Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., El-Sayed, M. H., Jonas, M. M., Thorne, C., ... & Meyers, T. (2019). Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*.
- Iqbal, S., Ahmed, I., & Azam, A. (2018). Proportion of Dry Eye in Hepatitis C Patients. *Pakistan Journal of Ophthalmology*, 34(4).
- Jacobi, C., Wenkel, H., Jacobi, A., Korn, K., Cursiefen, C., & Kruse, F. E. (2007). Hepatitis C and ocular surface disease. *American journal of ophthalmology*, 144(5), 705-711.
- Jhaveri, R. (2011). Diagnosis and management of hepatitis C virus-infected children. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(11), 983-985.
- Johnston, L., & Vieira, A. R. (2014). Caries experience and overall health status. *Oral health & preventive dentistry*, 12(2).
- Kamili, S., Krawczynski, K., McCaustland, K., Li, X., & Alter, M. J. (2007). Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28(5), 519-524.
- Kaneko Y. Diagnostic (Classification) Criteria and Treatment Guidelines of Collagen-vascular Diseases: How to Use and Cautions on Applying Them for General Physicians. Topics: VII. Sjögren Syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2015 Oct;104(10):2149-56.
- Khuroo, M. S. (2019). A Review of Acute Viral Hepatitides Including Hepatitis E. In *Viral Hepatitis: Acute Hepatitis* (pp. 77-107). Springer, Cham.
- Kiadaliri AA, Mohammad AJ, Englund M. Hospitalizations due to systemic connective tissue diseases: Secular trends and regional disparities in Sweden, 1998-2016. *Int J Rheum Dis*. 2018 Nov;21(11):1900-1906.
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., & Kottlilil, S. (2014). Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama*, 312(6), 631-640.
- Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):222-233.
- Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T. G., & Dobariya, C. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of cancer research and therapeutics*, 12(2), 458.

- Lanini, S., Easterbrook, P. J., Zumla, A., & Ippolito, G. (2016). Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), 833-838.
- Larousse (2019). Définitions : xérostomie - Dictionnaire de français Larousse. Recuperado o 23 agosto, 2019, de <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/x%C3%A9rostomie/82897?q=x%C3%A9rostomie>
- Le Fil Dentaire. (2017). Stérilisation et désinfection. Retrived from <https://www.lefildentaire.com/articles/pratique/ergonomie-materiel/sterilisation-et-desinfection/>
- Le Guillou-Guillemette, H., & Apaire-Marchais, V. (2019). Virus de l'hépatite C, aspects virologiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(582), 23-26.
- Lee, M. H., Yang, H. I., Yuan, Y., L'Italien, G., & Chen, C. J. (2014). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(28), 9270.
- Li, H. C., & Lo, S. Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World journal of hepatology*, 7(10), 1377.
- Liapi, A., Horisberger, A., François, S., & Ribi, C. (2016). Sjögren's syndrome: when to suspect and how to confirm?. *Revue medicale suisse*, 12(513), 698-702.
- Loustaud-Ratti, Veronique, Riche, Agnes, Liozon, Eric, Labrousse, François, Soria, Pascale, Rogez, Sylvie, ... & Vidal, Elisabeth (2001). Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Journal of rheumatology*, 28(10), 2245-2251.
- Mahale, P., Sturgis, E. M., Tweardy, D. J., Ariza-Heredia, E. J., & Torres, H. A. (2016). Association between hepatitis C virus and head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(8), djw035.
- Mahboobi, N., Porter, S. R., Karayiannis, P., & Alavian, S. M. (2013). Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature. *J Gastrointestin Liver Dis*, 22(1), 79-86.
- Manomaivat, T., Pongsiriwet, S., Kuansuwan, C., Thosaporn, W., Tachasuttirut, K., & Iamaroon, A. (2018). Association between hepatitis C infection in Thai patients

- with oral lichen planus: A case-control study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 9(2), e12316.
- Marur, S., & Forastiere, A. A. (2016, March). Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, No. 3, pp. 386-396). Elsevier.
- Med supply produtos médicos LTDA ,consultado em: <http://www.medsupply.com.br/base.asp?a=produto&id=34>
- Ministere de la santé et du sport (2009). Risques infectieux. Infections associées aux soins dans les cabinets dentaire. Retrieved from http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/uploads/media/fiches_dgs.pdf
- Moradpour, D., & Penin, F. (2013). Hepatitis C virus proteins: from structure to function. In *Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy* (pp. 113-142). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Nagao, Y., Kawahigashi, Y., & Sata, M. (2014). Association of periodontal diseases and liver fibrosis in patients with HCV and/or HBV infection. *Hepatitis monthly*, 14(12).
- Nkontchou, G., Ziol, M., Aout, M., Lhabadie, M., Baazia, Y., Mahmoudi, A., ... & Gordien, E. (2011). HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *Journal of viral hepatitis*, 18(10), e516-e522.
- Nobles, J., Wold, C., Fazekas-May, M., Gilbert, J., & Friedlander, P. L. (2004). Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*, 114(12), 2119-2122.
- Offner, D., Aurélie, M. W., Foresti, C., & Musset, P. A. M. (2016). Chaîne de stérilisation selon les recommandations actuelles: comment relever le défi?. *La Lettre de Stomatologie*, 72, 29-34.
- Offner, D., Wurtz, A., Foresti, C., Musset, A-M. (2016) Chaîne de stérilisation selon les recommandations actuelles : comment relever le défi ? *LS Magazine*. 2016; (72): 30-35.
- Olmedo, G., Nagai, M., Sugastti, A. L., Avalos, D., Bobadilla, M. L., & Villagra, V. (2019). Caracterización epidemiológica y molecular de la Hepatitis C en la

- población que acudió al Laboratorio Central de Salud Pública, Paraguay 2013-2018. *Revista de salud publica del Paraguay*, 9(1), 73-80.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). European Health for All database (HFA-DB) (consultado 25 agosto 2019). Disponível em <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/>
- Organização Mundial da Saúde, OMS. (27 julho 2017). Eliminar a hepatite: a resposta da OMS. Consultado em : <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>
- Panov, V. E. (2013). Oral Manifestations of Hepatitis C Virus. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 19(4), 377–379.
- Pardee, M. (2019). Diagnosis and Management of Hepatitis B and C. *Nursing Clinics*, 54(2), 277-284.
- Pasha, S., Kelly, A., Li, X., Riser, J., Cassity, E. P., & Morris, P. E. (2019). Chronic Hepatitis C Infection as a Predictor of Mortality in the Medical Intensive Care Unit. In A44. Critical care: One thousand and one nights-non-pulmonary critical care (pp. A1668-A1668). American Thoracic Society.
- Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical*
- Peißker, M. Schlepp, A. Lüttenberg, M. Carter, A. Jones, A., Amann, B., Wiese, K., Johmann, A. (2012). Recommandations pour la validation des procédés d'emballage selon EN ISO 11607-2. Zentrale sterilisation. Retrived from http://www.sssh.ch/uploads/media/ZT_Suppl_LL_V_fr.pdf
- Pelechas, E., Kaltsonoudis, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2019). Sjögren's Syndrome. In *Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases* (pp. 77-91). Springer, Cham.
- Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology*, 22(34), 7824.
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), e609-e616.

- Pol, S., & Lagaye, S. (2019). The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes & Immunity*, 1.
- Price, E. J., Rauz, S., Tappuni, A. R., Sutcliffe, N., Hackett, K. L., Barone, F., ... & Astorri, E. (2017). The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology*, 56(10), e24-e48.
- Ramos-Casals, M., De Vita, S., & Tzioufas, A. G. (2005). Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmunity Reviews*, 4(1), 8-15.
- Rocher, P., Bonne, P. (2011). Étapes de la chaînes de stérilisation avant le passage à l'autoclave. Le fil dentaire. Disponible en : <https://www.lefildentaire.com/articles/pratique/step-by-step/etapes-de-la-chaine-de-sterilisation-avant-passage-a-lautoclave/>
- Roopashree, M. R., Gondhalekar, R. V., Shashikanth, M. C., George, J., Thippeswamy, S. H., & Shukla, A. (2010). Pathogenesis of oral lichen planus—a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(10), 729-734.
- Saada, E., Ferrand, F. R., Peyrade, F., & Guigay, J. (2015). Prise en charge des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou à la phase métastatique. *Oncologie*, 17(5-6), 245-249.
- Schenkel, J. S., Lübbers, H. T., Rostetter, C., & Metzler, P. (2017). Traitement médicamenteux du lichen plan buccal. *Swiss dental journal*, 127(6), 538-539.
- Seintou, A., Gaydarov, N., Lombardi, T., & Samson, J. (2012). Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 2ème partie: présentation de 6 cas. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(3), 235-250.
- Seror R, Mariette X. Guidelines for treatment of primary Sjögren's syndrome: a first useful stone but still much to do. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 01;56(10):1641-1642.
- Sharma, S. D. (2010). Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res*, 131, 17-34.
- Sherief, L. M., Beshir, M. R., Salem, G. M., Sherbiny, H. S., Soliman, A. A., El-komy, M. A., ... & Kamal, N. M. (2019). Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus

- Among Families of Infected Pediatric Oncology Patients. *The Pediatric infectious disease journal*, 38(7), 692-697.
- Sherman, A. C., & Sherman, K. E. (2015). Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. *Current HIV/AIDS Reports*, 12(3), 353-361.
- Shirasuna, K. (2014). Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral science international*, 11(1), 1-7.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65: 5–29
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34.
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., ... & Stapleton, J. T. (2017). ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. *The Journal of general virology*, 98(1), 2.
- Sosa-Jurado, F., Hernández-Galindo, V. L., Meléndez-Mena, D., Mendoza-Torres, M. A., Martínez-Arroniz, F. J., Vallejo-Ruiz, V., ... & Santos-López, G. (2014). Detection of hepatitis C virus RNA in saliva of patients with active infection not associated with periodontal or liver disease severity. *BMC infectious diseases*, 14(1), 72.
- Su, F. H., Chang, S. N., Chen, P. C., Sung, F. C., Huang, S. F., Chiou, H. Y., ... & Yeh, C. C. (2012). Positive association between hepatitis C infection and oral cavity cancer: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*, 7(10), e48109.
- Sumida, T., Azuma, N., Moriyama, M., Takahashi, H., Asashima, H., Honda, F., ... & Tanaka, Y. (2018). Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Modern rheumatology*, 28(3), 383-408.
- Tillmann, H. L. (2014). Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(22), 6701.
- Tzioufas, A. G., & Goules, A. V. (2018). Limited efficacy of targeted treatments in Sjögren's syndrome: why?. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(3), 27.
- Vieyres, G., Dubuisson, J., & Pietschmann, T. (2014). Incorporation of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses*, 6(3), 1149-1187.

- Vivino, F., Bunya, V. Y., Massaro-Giordano, G., Johr, C. R., Giattino, S. L., Schorpion, A., ... & Chiorini, J. A. (2019). Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology* (Orlando, Fla.).
- Wang, K., Zhou, X., Li, W., & Zhang, L. (2019). Human salivary proteins and their peptidomimetics: Values of function, early diagnosis, and therapeutic potential in combating dental caries. *Archives of Oral Biology*.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.12.009>